

**UNIVERSIDAD DE NAVARRA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y  
TRAUMATOLOGÍA**



**"PERMANENCIA DE ANTINEOPLÁSICO  
INTRAVERTEBRAL UTILIZANDO CEMENTO  
ACRÍLICO CON CISPLATINO O METOTREXATE.  
ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CERDOS."**

**Trabajo presentado por Rafael Llombart Blanco para  
optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad  
de Navarra**

**Pamplona 2017**





Clínica  
Universidad  
de Navarra

**D. Matías Alfonso Olmos**, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y Director del Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología,

CERTIFICA

Que D. RAFAEL LLOMBART BLANCO ha realizado bajo mi dirección el estudio de investigación clínica que lleva por título: "PERMANENCIA DE ANTINEOPLÁSICO INTRAVERTEBRAL UTILIZANDO CEMENTO ACRÍLICO CON CISPLATINO O METOTREXATE. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CERDOS."

Examinado y revisado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y para que sea defendido y juzgado como tesis para obtener el grado de doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Pamplona,

Matías Alfonso Olmos





Clínica  
Universidad  
de Navarra

**D. Salvador Martín Algarra**, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra y Médico Adjunto del Departamento de Oncología,

CERTIFICA

Que D. RAFAEL LLOMBART BLANCO ha realizado bajo mi dirección el estudio de investigación clínica que lleva por título: "PERMANENCIA DE ANTINEOPLÁSICO INTRAVERTEBRAL UTILIZANDO CEMENTO ACRÍLICO CON CISPLATINO O METOTREXATE. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN CERDOS."

Examinado y revisado dicho trabajo, doy mi conformidad para su presentación y para que sea defendido y juzgado como tesis para obtener el grado de doctor.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Pamplona,

Salvador Martín Algarra



# AGRADECIMIENTOS

A mis padres por vuestro sacrificio y apoyo. Por estimularme a recorrer el camino hasta convertirme en lo que soy. A mi hermana por su apoyo incondicional.

Al Dr. Matías Alfonso, director de esta tesis, por confiar en mí para realizar esta tesis. Por su ayuda y por ser ejemplo no sólo en este trabajo sino en el día a día. Al Dr. Salvador Martín Algarra codirector de esta tesis por su confianza y apoyo.

A la Universidad de Navarra, a la Clínica Universidad de Navarra y al Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, por la formación humana y profesional recibida y por la oportunidad de realizar esta Tesis.

A todos los consultores y colaboradores del departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Dr. JL. Beguiristain, Dr. C. Villas, Dr. J.R. Valentí, Dr. S. Amillo, Dr. M. San Julián, Dr. G. Mora, Dr. Díaz de Rada, Dr. J. Duart, Dr. J. Pons y Dr. A. Valentí por su dedicación, por formarme como médico y persona.

A todos los residentes con los que he coincidido en mi etapa de formación. Por vuestro apoyo y por todas las vivencias durante los años de residencia. En especial a Iñigo y Ana que me ayudaron con algunas de las cirugías.

A todos los miembros del Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología de la Clínica Universidad de Navarra, auxiliares, secretarias, enfermeras, ortopédicos por sus enseñanzas y ayuda diaria.

A los miembros del laboratorio de Investigación en Ortopedia de la Universidad de Navarra, Iñigo y Patricia, gracias por abrirme las puertas del laboratorio y enseñarme lo básico para poder trabajar en él.

A la Dra. Aldaz del departamento de Farmacia Hospitalaria de la Clínica Universidad de Navarra y al Dr. Iñigo Navarro del departamento de Química y Edafología de la Universidad de Navarra por su ayuda con la medición analítica de los fármacos, gracias por vuestra paciencia.

Al Dr. Jerónimo Forteza del Instituto Valenciano de Patología de la Universidad Católica de Valencia, gracias por su colaboración desinteresada en el estudio histológico de este trabajo.

Al personal del quirófano experimental y animalario del CIFA de la Universidad de Navarra. En especial quiero agradecer a Merche, Yolanda y Juan Pedro sus enseñanzas en cuanto al manejo, cuidados y tratamiento de los animales. Gracias a vosotros podemos realizar investigación experimental.

A mi mujer Laura, porque esta tesis también es tuya. Tu continua ayuda, cariño e insistencia han hecho posible que acabase este trabajo. A mis hijas Ana y Carla por hacerme feliz y por el tiempo que esta tesis nos ha quitado.



**Este trabajo ha sido financiado gracias a las siguientes becas de ayuda a la investigación :**

1. Beca Investigación GEER 2012.
2. Ayuda a Proyectos Inicio a la Investigación de la Fundación SECOT 2013.



# **PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES**

## **PUBLICACIONES EN REVISTAS**

- Llombart-Blanco R, Villas C, Silva Á, Aldaz A, Navarro I, Forteza J, Algarra SM, Alfonso M. Local and systemic diffusion of antineoplastic drugs following vertebroplasty using acrylic cement mixed with cisplatin or methotrexate: experimental study in pigs. Eur Spine J. 2017 Feb 6.

## **ABSTRACTS PUBLICADOS**

- Llombart Blanco R, Alfonso M, Villas C, Silva A, Aldaz A, Navarro I, Martín Algarra S. "Local diffusion of antineoplastic agents following vertebroplasty, using acrylic cement with cisplatin or methotrexate. Experimental study in pigs." Abstracts for GEER-SILACO—Congreso in Valencia, Spain, June 2013. Eur Spine J (2014) 23:248–288

## **COMUNICACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES**

- "Difusión de antineoplásico local y en sangre tras vertebroplastia utilizando cemento acrílico con cisplatino o metotrexato. Estudio experimental en cerdos". Llombart R, Alfonso M, Villas C, Silva A, Aldaz A, Martín Algarra S, Navarro I. XII Congreso Ibero-latinoamericano de Columna y XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Columna Vertebral. Valencia 30 mayo-1 junio 2013.

# COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES

- "Difusión de antineoplásico local y en sangre tras vertebroplastia utilizando cemento acrílico con cisplatino o metotrexato. Estudio experimental en cerdos". Llombart R, Alfonso M, Villas C, Silva A, Aldaz A, Navarro I. 50 Congreso Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT). Barcelona 2-4 octubre 2013.
- "Proyecto de inicio a la investigación. Permanencia de cisplatino intravertebral utilizando cemento acrílico con cisplatino. Estudio experimental en cerdos". Mesa Premios y proyectos SECOT. 52 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología SECOT Valencia 23-25 de septiembre 2015.
- "Permanencia de antineoplásico intravertebral utilizando cemento acrílico con cisplatino o metotrexato. Estudio experimental en cerdos." Llombart R, Alfonso M, Villas C, Silva A, Aldaz A, Navarro I, Forteza J, Martín Algarra S. XI Congreso Nacional INVESCOT 2016. Asociación Española de Investigación en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid 5-6 de febrero de 2016.

# LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

- 5-FU: 5 fluoracilo
- ALT: alanina transaminasa
- AP: anteroposterior
- AST: aspartato aminotransferasa
- CPT: cisplatino
- DmpT: N-dimetil.para.toluidina.
- FPIA: inmunoensayo de fluorescencia polarizada
- FVC: fracturas vertebrales por compresión
- G: gauges
- GGT: gamma glutamil transpeptidasa
- L: lateral
- LCR: líquido cefalorraquídeo
- MA: metacrilato
- MMA : metilmetacrilato
- MTX: metotrexato
- PBO: peróxido de benzoilo
- PMMA: polimetilmetacrilato
- QALY: quality-adjusted life years
- QUALEFFO: Quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis
- RFA: ablación por radiofrecuencia
- RM: Resonancia magnética
- SINS : Spine Instability Neoplastic Score
- SOSG: Spine Oncology Study Group
- TC: Tomografía computerizada
- VAS: escala analógica visual
- WBB: Weinstein-Boriani-Bigiani



# LISTADO DE IMÁGENES

IMAGEN 1: MANIOBRA MANUAL PARA SEPARAR ESTRUCTURAS VASCULARES EN EL ABORDAJE ANTERIOR CERVICAL. ....	37
IMAGEN 2: ABORDAJE ANTEROLATERAL DE VERTEBRA CERVICAL C4. IMÁGENES EXTRAÍDAS DE CHIRAS J, DEPRIESTER C, WEILL A, SOLA-MARTINEZ MT, DERAMOND H. [PERCUTANEOUS VERTEBRAL SURGERY. TECHNICS AND INDICATIONS]. J NEURORADIOL;24(1):45-59(14).....	37
IMAGEN 3: PROYECCIÓN AP EN CASO DE FRACTURA VERTEBRAL OSTEOPORÓTICA EN LA PRIMERA VERTEBRA LUMBAR Y EN ÚLTIMA TORÁCICA. SE APRECIA LA DIFICULTAD PARA OBSERVAR EL PEDÍCULO VERTEBRAL POR LA DEFORMIDAD DE LA MISMA. ....	39
IMAGEN 4: A) ESQUEMA REPRESENTATIVO DEL ABORDAJE TRANSPEDICULAR. B) ESQUEMA REPRESENTATIVO ABORDAJE POSTEROLATERAL. ....	39
IMAGEN 5: REPRESENTACIÓN DEL “CÍRCULO VICIOSO” EN LA FORMACIÓN DE LESIONES OSTEOLÍTICAS. EXTRAÍDO DE ROODMAN GD. MECHANISMS OF BONE METASTASIS. N ENGL J MED. 2004;35016350:1655-64.....	56
IMAGEN 6: LESIÓN OSTEOLÍTICA EN VERTEBRA L1 CON DESAPARICIÓN DEL PEDÍCULO DERECHO DANDO LUGAR AL SIGNO DE LA “VERTEBRA TUERTA” .....	59
IMAGEN 7: IMAGEN DE GAMMAGRAFÍA ÓSEA CON TECNECIO-99 DE UNA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA Y DOLOR EN REGIÓN DORSAL Y LUMBOSACRA. EL ESTUDIO MOSTRÓ AFECTACIÓN METÁSTASICA ÓSEA MÚLTIPLE.....	60
IMAGEN 8: IMÁGENES SAGITAL Y AXIAL DE TC. PACIENTE AFECTA DE METÁSTASIS DE CA. VEJIGA CON LESIÓN OSTEOLÍTICA EN VERTEBRA T8. ....	61
IMAGEN 9: IMÁGENES SAGITALES EN T1, T2 Y T2-STIR QUE MUESTRAN AFECTACIÓN METASTÁSICA EN T10 Y T12 EN UN PACIENTE AFECTO DE CÁNCER DE PULMÓN.....	62
IMAGEN 10 : ESQUEMA REPRESENTATIVO DE LA CLASIFICACIÓN WBB. EXTRAÍDO DE BORIANI S, WEINSTEIN JN, BIAGINI R. PRIMARY BONE TUMORS OF THE SPINE. TERMINOLOGY AND SURGICAL STAGING. SPINE. 1997. P. 1036-44. ....	66
IMAGEN 11: TABLAS DE LA ESCALA DE TOKUHASHI ORIGINAL Y REVISADA. EXTRAÍDO DE SCORING SYSTEM FOR PREDICTION OF METASTATIC SPINE TUMOR PROGNOSIS.(105).....	70
IMAGEN 12: ALGORITMO QUIRÚRGICO TOMITA.....	74
IMAGEN 13: ALGORITMO DECISIÓN EN METÁSTASIS VERTEBRALES DE GASBARRINI.....	75

IMAGEN 14 : ALGORITMO NOMS.....	77
IMAGEN 15 : REPRESENTACIÓN QUÍMICA DEL POLIMETILMETACRILATO CUYA FÓRMULA QUÍMICA ES: [CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )(CO <sub>2</sub> C)] .....	92
IMAGEN 16 : REACCIÓN DE INICIACIÓN DE LA POLIMERIZACIÓN – EXTRAÍDO DE: KUEHN K-D, EGE W, GOPP U. ACRYLIC BONE CEMENTS: COMPOSITION AND PROPERTIES. ORTHOP CLIN NORTH AM. 2005;36(1):17–28.....	94
IMAGEN 17 : FORMACIÓN DE LA CADENA POLIMÉRICA: ARRIBA IZQUIERDA CRECIMIENTO DE LA CADENA POLIMÉRICA; ARRIBA A LA DERECHA PROPAGACIÓN DE LA CADENA; ABAJO FINALIZACIÓN DE LA CADENA DE PMMA. EXTRAÍDO DE KUEHN K-D, EGE W, GOPP U. ACRYLIC BONE CEMENTS: COMPOSITION AND PROPERTIES. ORTHOP CLIN NORTH AM. 2005;36(1):17–28 .....	95
IMAGEN 18: DIFERENCIAS ENTRE CEMENTOS EN LA CONCENTRACIÓN Y LIBERACIÓN DE GENTAMICINA.. EXTRAÍDO DE :K- D. KÜHN. BONE CEMENT: UP-TO-DATE COMPARISON OF PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF COMMERCIAL INTERESTS. BERLIN: SPRINGER; 2000.....	105
IMAGEN 19: GRÁFICA RESUMEN CONCENTRACIÓN DE MTX EN SANGRE, ORINA Y EN EL DRENAJE DEL TRABAJO DE HERNIGOU. (224) .....	109
IMAGEN 20: GRÁFICAS CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA Y URINARIA DE MTX EN EL ESTUDIO DE WANG.(228) .....	112
IMAGEN 21 : CORTE SAGITAL DE COLUMNA LUMBAR DONDE SE APRECIA FRACTURA DE L2 PATOLÓGICA POR METÁSTASIS HEPATOCARCINOMA. MESES DESPUÉS EL CONTROL DE RM DONDE SE APRECIA FRACTURA EN L2 CON CEMENTO EN CUERPO VERTEBRAL CON DISMINUCIÓN DEL ABOMBAMIENTO DEL MURO POSTERIOR. SE APRECIAN ADEMÁS NUEVAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN T11, L3 Y L4. ....	117
IMAGEN 22: POSICIÓN DECÚBITO PRONO SOBRE MESA RADIOLÚCIDA.....	127
IMAGEN 23: CANALIZACIÓN BIPEDICULAR DE DOS VERTEBRAS LUMBARES NO CONSECUTIVAS.....	128
IMAGEN 25 :ESQUEMA TOMA DE BIOPSIAS SEMANAL.....	131
IMAGEN 26 : CILINDRO ÓSEO OBTENIDO EN LA BIOPSIA.....	131
IMAGEN 27: EXTRACCIÓN DE MUESTRA DE MEDULA EN CONTACTO CON ESCAPE DE CEMENTO INTRACANAL. DETALLE DE CEMENTO EXTRAVASADO EN CONTACTO CON LA MÉDULA.....	134
IMAGEN 28 : ESCAPE ANTERIOR EN NIVEL SUPERIOR (L2) EN UNO DE LOS ANIMALES DEL GRUPO CISPLATINO.....	140



IMAGEN 29: RESUMEN PRUEBA DE HIPÓTESIS (U DE MANN-WHITNEY) COMPARATIVA CONCENTRACIÓN FÁRMACO EN HUESO.....	144
IMAGEN 30: RESUMEN PRUEBA DE HIPÓTESIS (U DE MANN-WHITNEY) COMPARATIVA CONCENTRACIÓN FÁRMACO EN PLASMA.....	148
IMAGEN 31: CORTES HISTOLÓGICOS DE TEJIDO PULMONAR TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA EN LOS QUE SE OBSERVAN DOS CASOS DE BRONQUIOLITIS LINFOCITARIA.....	164
IMAGEN 32 : CORTE HISTOLÓGICO DE TEJIDO PULMONAR TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA EN EL QUE SE OBSERVA UN EMBOLISMO GRASO. ....	165
IMAGEN 33: CORTE HISTOLÓGICO DE MÉDULA ESPINAL TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA. EN LA IMAGEN DE LA DERECHA SE MUESTRA DETALLE AMPLIADO DE PICNOSIS NUCLEAR.....	165
IMAGEN 34: CORTE HISTOLÓGICO DE MÉDULA ESPINAL TINCIÓN HEMATOXILINA-EOSINA. IMAGEN DE VACUOLIZACIÓN-ESPONGIOSIS.....	166
IMAGEN 35: CORTE SAGITAL MACROSCÓPICO DE UNA DE LAS VERTEBRAS RESECADAS. SE APRECIA LA ESTRECHEZ EN EL TERCIO MEDIO DEL CUERPO EN EL PLANO ANTEROPOSTERIOR.....	170



# LISTADO TABLAS Y GRÁFICOS

TABLA 1: VOLUMEN VERTEBRAL ESTIMADO.....	36
TABLA 2: INDICACIONES DE LA VERTEBROPLASTIA.....	42
TABLA 3 : CONTRAINDICACIONES DE LA VERTEBROPLASTIA .....	43
TABLA 4 : CLASIFICACIÓN DE McLAIN Y WEINSTEIN. ....	65
TABLA 5 : CLASIFICACIÓN DE TOMITA.....	66
TABLA 6 : ESCALA DE VALORACIÓN PRONÓSTICO DE TOMITA. ....	69
TABLA7: ESCALA DE BAUER . ....	72
TABLA 8: ALGORITMO NOMS.....	76
TABLA 9 : RESUMEN COMPOSICIÓN CEMENTO ÓSEO. ....	93
TABLA 10 : PROPIEDADES DE LOS CEMENTOS ÓSEOS DE PMMA. ....	98
TABLA 11: CRONOGRAMA ESTUDIO. ....	126
TABLA 12: ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVA DE LA EVOLUCIÓN DEL PESO DE LOS ANIMALES EN LOS DOS GRUPOS. (TEST ESTADÍSTICO: U DE MANN WHITNEY) .....	139
GRÁFICO 1. EVOLUCIÓN DE LA MEDIA DEL PESO DE LOS ANIMALES POR GRUPOS. ....	139
TABLA 13 : CONCENTRACIONES DE CISPLATINO EN TEJIDO ÓSEO. (MG/G HUESO) .....	141
GRÁFICO 2: DIAGRAMA DE CAJAS CONCENTRACIÓN MEDIA DE CISPLATINO EN HUESO(MG/G HUESO) .....	142
TABLA 14 CONCENTRACIONES DE METOTREXATO EN TEJIDO ÓSEO (MCG/G HUESO).....	142
GRÁFICO 3: DIAGRAMA DE CAJAS CONCENTRACIÓN MEDIA DE METOTREXATO EN HUESO (MG/G HUESO) .....	143
GRÁFICO 4: GRÁFICO DE LÍNEAS CONCENTRACIÓN MEDIA DE METOTREXATO Y CISPLATINO EN HUESO(MG/G HUESO).....	144
TABLA 15: CONCENTRACIÓN DE CISPLATINO EN PLASMA MMOL/L.....	145

TABLA16: CONCENTRACIÓN DE METOTREXATO EN PLASMA MMOL/L. ....	146
GRÁFICO 6: DIAGRAMA DE CAJAS CONCENTRACIÓN MEDIA DE METOTREXATO EN PLASMA (MMOL/L). ....	147
GRÁFICO 7: GRÁFICO DE LÍNEAS CONCENTRACIÓN MEDIA DE METOTREXATO Y CISPLATINO EN PLASMA (MMOL/L).....	147
TABLA 17 : ANÁLISIS DESCRIPTIVO RESULTADOS HEMOGRAMA CISPLATINO. (HM: HEMATÍES $10^6$ /ML); HGB:HEMOGLOBINA G/DL; HCT:HEMATOCRITO %). ....	150
TABLA 18 : ANÁLISIS DESCRIPTIVO RESULTADOS HEMOGRAMA METOTREXATO. (HM: HEMATÍES $10^6$ /ML); HGB:HEMOGLOBINA G/DL; HCT:HEMATOCRITO %). ....	151
TABLA 19 : RESUMEN PRUEBA HIPÓTESIS (U DE MANN WHITNEY) COMPARANDO LOS RESULTADOS DEL HEMOGRAMA ENTRE LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATO. ....	152
GRÁFICO 8 : EVOLUCIÓN DEL NÚMERO MEDIO DE HEMATÍES EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES :5-9 $10^6$ /ML).....	152
GRÁFICO 9 : EVOLUCIÓN DEL HEMATOCRITO MEDIO EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES : 30-50%) .....	153
GRÁFICO 10 : EVOLUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA MEDIA EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES : 10-16 G/DL). ....	153
TABLA 20 : ANÁLISIS DESCRIPTIVO RESULTADOS HEMOGRAMA GRUPO TRATAMIENTO CISPLATINO. (LEUCO: LEUCOCITOS $10^3$ /ML; PLAQ: PLAQUETAS $10^3$ /ML). (TEST ESTADÍSTICO: U DE MANN WHITNEY). ....	154
TABLA 21 : ANÁLISIS DESCRIPTIVO RESULTADOS HEMOGRAMA GRUPO TRATAMIENTO METOTREXATO. (LEUCO: LEUCOCITOS $10^3$ /ML; PLAQ: PLAQUETAS $10^3$ /ML). (TEST ESTADÍSTICO: U DE MANN WHITNEY). ....	155
GRÁFICO 11: EVOLUCIÓN DE LOS LEUCOCITOS EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES : 7-20 $10^3$ /uL).....	155
GRÁFICO 12: EVOLUCIÓN DE LAS PLAQUETAS EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES : 200- 500 $10^3$ /uL). ....	156
TABLA 22 : RESÚMEN PRUEBA DE HIPÓTESIS (U DE MANN WHITNEY) RESULTADOS HEMOGRAMA (LEUCOCITOS Y PLAQUETAS) COMPARANDO GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATO.....	156
TABLA 23 : ANÁLISIS DESCRIPTIVO RESULTADOS PRUEBAS FUNCIÓN RENAL COMPARANDO GRUPO CISPLATINO. (CREA: CREATININA MG/DL; UREA MG/DL).....	157

TABLA 24 : ANÁLISIS DESCRIPTIVO RESULTADOS PRUEBAS FUNCIÓN RENAL COMPARANDO GRUPO METOTREXATO. (CREA: CREATININA MG/DL; UREA MG/DL). .....	158
GRÁFICO 13: EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE CREATININA EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES : 0,8-2,3MG/DL). .....	158
GRÁFICO 14: EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE UREA EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES :10-30 MG/DL). .....	159
TABLA 25 : RESÚMEN PRUEBA DE HIPÓTESIS (U DE MANN WHITNEY) RESULTADOS PRUEBAS FUNCIÓN RENAL COMPARANDO GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATO. ....	159
TABLA 26 ANÁLISIS DESCRIPTIVO RESULTADOS PRUEBAS FUNCIÓN HEPÁTICA GRUPO CISPLATINO. (AST: ASPARTATO AMINOTRANSFERASA U/L ;ALT: ALANINE AMINOTRANSFERASE U/L; GGT: GAMAGLUTAMIL TRANSFERASA U/L).....	160
TABLA 27 ANÁLISIS DESCRIPTIVO RESULTADOS PRUEBAS FUNCIÓN HEPÁTICA GRUPO METOTREXATO. (AST: ASPARTATO AMINOTRANSFERASA U/L ;ALT: ALANINE AMINOTRANSFERASE U/L; GGT: GAMAGLUTAMIL TRANSFERASA U/L) .....	161
GRÁFICO 15: EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE AST EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES :17-45 U/L).....	162
GRÁFICO 16 : EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE ALT EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES :25-50 U/L).....	162
GRÁFICO 17: EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE GGT EN LOS GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATE. (NIVELES NORMALES :<45 U/L). .....	163
TABLA 28: RESÚMEN PRUEBA DE HIPÓTESIS (U DE MANN WHITNEY) RESULTADOS PRUEBAS FUNCIÓN HEPÁTICA COMPARANDO GRUPOS CISPLATINO Y METOTREXATO. ....	163



# INDICE GENERAL

<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>1</b>
<b>PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTADO DE IMÁGENES.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTADO TABLAS Y GRÁFICOS .....</b>	<b>13</b>
<b>INDICE GENERAL .....</b>	<b>17</b>
<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>25</b>
<b>1.1. Resumen y palabras claves .....</b>	<b>27</b>
<b>1.2. Abstract and keywords.....</b>	<b>28</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>2.1. LA VERTEBROPLASTIA .....</b>	<b>33</b>
<b>2.1.1. DEFINICIÓN E HISTORIA .....</b>	<b>33</b>
<b>2.1.2. TÉCNICA .....</b>	<b>35</b>
Raquis cervical .....	36
Raquis toracolumbar .....	38
Biopsia vertebral.....	40
Vertebrografía.....	40
Preparación e inyección del cemento .....	40

Postoperatorio .....	41
<b>2.1.3. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES .....</b>	<b>41</b>
Fracturas vertebrales osteoporóticas .....	43
Metástasis vertebrales .....	49
<b>2.1.4. COMPLICACIONES.....</b>	<b>49</b>
Extravasación de cemento.....	50
Compresión neurológica.....	51
Infecciones .....	51
<b>2.2. METÁSTASIS ÓSEAS.....</b>	<b>52</b>
2.2.1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....	52
2.2.2. PATOFISIOLOGÍA.....	53
2.2.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA .....	56
2.2.4. DIAGNÓSTICO: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	57
Analítica.....	57
Radiología simple: .....	58
Medicina nuclear.....	59
Tomografía computerizada (TC).....	60
Resonancia magnética (RM) .....	61
2.2.5. BIOPSIA.....	62
2.2.6. CLASIFICACIÓN METÁSTASIS VERTEBRALES .....	63
Sistemas de clasificación anatómicos y de estadiaje oncológico.....	63



Estadaje de Enneking.....	63
Clasificación de Harrington .....	64
Clasificación de McLain y Weinstein.....	64
Sistema de clasificación Weinstein-Boriani-Bigiani (WBB) .....	65
Clasificación de Tomita.....	66
Escala de compresión epidural espinal (Bilsky).....	66
Escala SINS (Spine instability Neoplastic Score) .....	67
<b>2.2.7. TRATAMIENTO METÁSTASIS VERTEBRALES.....</b>	<b>68</b>
2.2.7.1. ESCALAS DE VALORACIÓN PRONÓSTICA.....	69
Escala de Tomita .....	69
Escala de Tokuhashi.....	70
Otras escalas de valoración pronóstica:.....	71
2.2.7.2. ALGORITMOS TRATAMIENTO METÁSTASIS VERTEBRALES .....	73
Algoritmo de Tomita.....	73
Algoritmo de Gasbarrini.....	75
Algoritmo toma decisiones NOMS .....	75
2.2.7.3. TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS VERTEBRALES.....	77
Tratamiento farmacológico .....	77
Bifosfonatos .....	77
Denosumab .....	78
Radioterapia.....	79

Radioterapia de haz externo.....	79
Radioterapia estereotáxica.....	80
Radioterapia con partículas pesadas.....	80
<b>2.2.7.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....</b>	<b>81</b>
Vertebroplastia y cifoplastia.....	84
Ablación por radiofrecuencia.....	88
Embolización tumoral.....	89
<b>2.3. CEMENTO ÓSEO .....</b>	<b>90</b>
<b>2.3.1. POLIMETILMETACRILATO (PMMA).....</b>	<b>90</b>
2.3.1.1. HISTORIA.....	90
2.3.1.2. COMPOSICIÓN QUÍMICA .....	92
2.3.1.3. POLIMERIZACIÓN DEL PMMA .....	94
2.3.1.4. REACCIÓN EXOTÉRMICA Y CAMBIOS VOLUMÉTRICOS.....	96
<b>2.3.2. PROPIEDADES DEL PMMA .....</b>	<b>97</b>
Viscosidad.....	100
Porosidad.....	101
<b>2.3.3. FUNCIONES DEL CEMENTO ÓSEO .....</b>	<b>101</b>
2.3.3.1. CEMENTO COMO VEHÍCULO PARA LA DIFUSIÓN DE FÁRMACOS .....	102
2.3.3.1.1. Antibióticos.....	103
2.3.3.1.2. Citostáticos.....	108
<b>2.4. ¿POR QUÉ REALIZAR ESTE ESTUDIO? .....</b>	<b>117</b>

<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>119</b>
3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	121
3.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	121
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>123</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	125
4.2. ANIMALES.....	126
4.3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	126
4.4. VIGILANCIA POSTOPERATORIA .....	129
4.5. EXTRACCIÓN MUESTRAS SANGUÍNEAS.....	129
4.6. BIOPSIAS ÓSEAS TRANSPEDICULARES.....	130
4.7. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE FÁRMACOS EN MUESTRAS .....	132
4.7.1. CISPLATINO .....	132
4.7.2. METOTREXATO .....	133
4.8. EUTANASIA Y TOMA DE MUESTRAS DE TEJIDOS.....	133
4.9. ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LAS MUESTRAS.....	134
4.10. ESTUDIO ESTADÍSTICO .....	135
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>137</b>
5.1. ANIMALES.....	139
5.2. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO Y BIOPSIAS TRANSPEDICULARES.....	140
5.3. ESTUDIO DE LA DIFUSIÓN LOCAL DE LOS FÁRMACOS .....	141

<b>5.4. ESTUDIO DE LA DIFUSIÓN SISTEMICA DE LOS FÁRMACOS .....</b>	<b>145</b>
<b>5.5. ANÁLISIS SANGUÍNEO.....</b>	<b>149</b>
5.5.1. HEMOGRAMA.....	149
Hemograma: hematíes, hematocrito y hemoglobina.....	149
Hemograma: plaquetas y leucocitos.....	153
5.5.2. ESTUDIO FUNCIÓN RENAL.....	157
5.5.3. ESTUDIO FUNCIÓN HEPÁTICA.....	160
<b>5.6. ESTUDIO HISTOLÓGICO.....</b>	<b>164</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>167</b>
<b>6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MODELO.....</b>	<b>169</b>
6.1.1. MODELO ANIMAL.....	169
6.1.2. FÁRMACOS EMPLEADOS.....	171
6.1.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	175
6.1.4. MEDICIÓN DE FÁRMACO EN SANGRE Y HUESO.....	176
<b>6.2. VALORACIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>178</b>
6.2.1. DIFUSIÓN LOCAL.....	178
6.2.2. DIFUSIÓN SISTÉMICA.....	179
6.2.3. COMPLICACIONES.....	181
<b>6.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>184</b>
<b>6.4. APLICABILIDAD CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO.....</b>	<b>186</b>

<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>189</b>
<b>8. REFERENCIAS.....</b>	<b>193</b>



# 1. RESUMEN





## 1.1. Resumen y palabras claves

**Diseño del estudio:** Estudio experimental.

**Objetivo:** Determinar la eficacia de la difusión local y sistémica tras vertebroplastia utilizando cemento acrílico con cisplatino o metotrexato.

**Introducción:** Entre los usos del cemento acrílico (polimetilmetacrilato, PMMA) está la posibilidad de utilizar como vehículo para la difusión de fármacos. Esta capacidad es de interés en el tratamiento de fracturas patológicas. Al efecto tóxico del cemento sobre el tumor (citotoxicidad del monómero e incremento de temperatura) se suma el efecto antineoplásico de los fármacos.

**Material y métodos:** 2 grupos de 10 cerdos fueron sometidos a una intervención mediante vertebroplastia utilizando cemento mezclado con 500mg de cisplatino o 1000 mg de metotrexato en polvo. La vertebroplastia se realizó en dos vertebrae lumbares no consecutivas con inyección bipedicular de cemento. Posteriormente realizamos una biopsia transpedicular semanalmente para medir niveles de antineoplásico en tejido óseo y plasma sanguíneo. Los niveles de cisplatino se midieron con espectrometría de absorción atómica y los niveles de metotrexato mediante inmunoensayo de polarización fluorescente. Además se realizaron controles de la función renal y hepática semanales.

**Resultados:** Encontramos niveles de cisplatino y metotrexato en tejido óseo más allá de la quinta semana tras la intervención. El pico máximo de cisplatino ocurrió en la 3ª semana (media 1269 µg/g hueso) y el de metotrexato en la primera semana (media 862,76 µg/g hueso). Encontramos niveles plasmáticos hasta 72 horas después de la vertebroplastia, con un pico máximo de cisplatino a las 24 horas (media 0.23 µmol/L) y a la media hora para el metotrexato (media 0.92 µmol/L). Ninguno de los animales falleció durante el estudio. En los animales con escapes intracanal no se evidenciaron alteraciones neurológicas. Los estudios de hemograma, función renal y hepática permanecieron dentro de los niveles normales.

**Conclusiones:** Existe difusión local de fármacos antineoplásicos desde el cemento a hueso y a plasma sanguíneo. Encontramos niveles de fármaco en hueso hasta pasadas 5 semanas de la vertebroplastia, comparables a estudios *in vitro* previos. A la dosis administrada no hemos encontrado mielosupresión, toxicidad renal o hepática.

**Palabras clave:** vertebroplastia, cemento acrílico, cisplatino, metotrexate, difusión, metastasis, tratamiento, experimental, cerdos.

## 1.2. Abstract and keywords

**Purpose:** To determine the efficacy of cisplatin- or methotrexate-containing acrylic cement for local and systemic antineoplastic drug diffusion. Among the uses of acrylic cement (PMMA) is the possibility to employ it as a vehicle for drug diffusion. This capability is of interest in the treatment of pathological fractures: The effects of the cement (cytotoxicity of the monomer and increased temperature) are added to the antineoplastic effect of the drugs.

**Methods:** Experimental study. 2 groups of 10 pigs underwent vertebroplasty using cement mixed with 500 mg of powder cisplatin or 1000mg of powder methotrexate. Vertebroplasty was performed in two non-consecutive lumbar vertebrae with bipedicular cement injection. Transpedicular bone biopsy was performed weekly to measure levels of antineoplastic agent in bone tissue and blood plasma. Cisplatin was studied by atomic absorption spectrometry and methotrexate by fluorescence polarization immunoassay. Renal and hepatic function and blood analysis were performed weekly.

**Results:** Cisplatin and methotrexate levels were found in bone tissue at more than 5 weeks following surgery. The cisplatin peak occurred at week 3 (mean 1269 µg/g bone) and the methotrexate peak at week 1 (mean 862.76 µg/g bone). Plasma drug levels were found 72 h after surgery, with a peak at 24 h for cisplatin (mean 0.23 µmol/L) and at 30 min for methotrexate (mean 0.92 µmol/L). None of the animals died during the study. Animals with intracanal cement leaks showed

no neurological involvement. Renal, hepatic and hemogram studies remained within normal limits.

**Conclusions:** There is local diffusion of antineoplastic agents from the cement to bone and plasma. We found methotrexate and cisplatin levels in bone at up to 5 weeks, comparable to previous *in vitro* reports. At the doses administered, there were no cases of myelosuppression, hepatotoxicity, or nephrotoxicity.

**Keywords:** vertebroplasty, acrylic-cement, acrylic, cisplatin, methotrexate,diffusion.



## **2. INTRODUCCIÓN**



## 2.1. LA VERTEBROPLASTIA

### 2.1.1. DEFINICIÓN E HISTORIA

La vertebroplastia es una técnica quirúrgica que consiste en la inyección de cemento en el interior de un cuerpo vertebral frágil o fracturado, con el objetivo de dar una mayor estabilidad a la vértebra y evitar la progresión del colapso y mejoría el dolor. Inicialmente la técnica vertebroplastia se realizaba de manera abierta con el objetivo de reforzar la colocación de tornillos pediculares o rellenar los defectos provocados por las resecciones tumorales. Una de las primeras referencias al término vertebroplastia que encontramos en la literatura es de Arnold en su trabajo *“Early surgical treatment of traumatic paraplegia with an external fixation device and diagonal vertebroplasty”* (1).

La primera vez que se realizó de manera percutánea fue en Francia en 1984 por Galibert y Deramond del departamento de Radiología del Hospital Universitario de Amiens, Francia (2) en su trabajo preliminar sobre el resultado de la inyección de cemento acrílico (polimetilmetacrilato, PMMA) a través de un trocar 15-gauge (G) en un angioma destructivo en la segunda vértebra cervical. Fue publicado más adelante en 1987. Presentaron así una nueva técnica quirúrgica poco invasiva como alternativa terapéutica a la radioterapia en el tratamiento de los angiomas agresivos. La vertebroplastia percutánea surgió como respuesta a casos en los que el refuerzo con cemento de manera abierta no estuviese indicado por las morbilidades asociadas al procedimiento.

Poco a poco las aplicaciones de la vertebroplastia percutánea fueron aumentando (3) y en 1989 otro grupo de trabajo francés publicó una serie de casos que incluía el uso de la vertebroplastia en fracturas vertebrales osteoporóticas, hemangiomas vertebrales y metástasis. (4) Ese mismo año apareció una publicación sobre el uso de la vertebroplastia en el tratamiento de las metástasis (5). Se trataba de una serie de 20 casos en los que se consiguieron resultados positivos en 16 pacientes, nulo en 2 y en otros 2 ocurrió alguna complicación. Concluían que la mejor indicación es la lesión lítica

dolorosa vertebral sin tumor peri radicular. Más adelante empezaron a publicarse trabajos que exponían la posibilidad de realizar la vertebroplastia en asociación a procedimientos abiertos como la descompresión para tratar complicaciones neurológicas en casos tumorales (6).

Durante la década de los 90 el uso de la vertebroplastia se expandió con las indicaciones anteriormente descritas (angiomas vertebrales, lesiones metastásicas, lesiones por enfermedades hematopoyéticas como mieloma múltiple y fracturas osteoporóticas). En Estados Unidos comenzó a utilizarse a principios de los 90 por especialistas en Neurorradiología y la primera serie de casos en EEUU fue publicada en 1997 (7). Mientras que en Europa el uso principal de la vertebroplastia se centraba en el tratamiento de las lesiones metastásicas, en Estados Unidos su principal indicación era el tratamiento de las fracturas vertebrales por compresión (FVC) osteoporóticas. Aunque esto pronto cambió debido a los buenos resultados en el alivio del dolor rápido y permanente conseguido con la vertebroplastia en las FVC convirtiéndose ésta en la principal indicación de la vertebroplastia.

Inicialmente el objetivo principal de la vertebroplastia es la mejoría del dolor en los pacientes mediante un procedimiento poco invasivo que permita una mejoría funcional rápida. No es objetivo de la vertebroplastia, la restauración de la altura vertebral y, por tanto, la mejoría de la deformidad en el plano sagital. Con la idea de restablecer la altura vertebral y disminuir la deformidad cifótica provocada por las fracturas vertebrales el Dr. Mark Reiley estudió la posibilidad de reducción de las fracturas mediante la introducción en el cuerpo vertebral de un balón inflable y realizar posteriormente un refuerzo con cemento (8). Nace así la técnica que se conoce como cifoplastia, que se define como una vertebroplastia asistida por el inflado previo de un balón intravertebral que aumenta la altura vertebral y crea un espacio en el que introducir el cemento dentro del cuerpo vertebral.



## 2.1.2. TÉCNICA

Aunque con pequeños cambios en función del instrumental a utilizar, la técnica de la vertebroplastia es prácticamente la misma desde sus inicios. El procedimiento se realiza con el paciente en posición decúbito prono sobre una mesa radiolúcida. En ocasiones también se puede realizar en decúbito lateral, por ejemplo cuando las características del paciente no permiten su colocación en prono. Aunque la mayoría de procedimientos se pueden realizar bajo sedación y anestesia local, en algunos casos se aplica una anestesia general. La técnica se puede realizar en quirófano o en una sala de radiología, siempre bajo condiciones estériles como si de cirugía abierta se tratase. Se realiza bajo guía de escopia o guiada por tomografía computerizada (9). En el caso de realizarse en quirófano con un guía radioscópica se puede realizar con un único aparato que se movilizará para obtener imágenes en proyección anteroposterior y lateral, o bien, con dos aparatos fijos con los que obtener ambas proyecciones al mismo tiempo.

La introducción de la cánulas se ha de realizar bajo control de escopia continuo. La técnica para introducir los trocares en el cuerpo vertebral variará en función del nivel anatómico en el que vayamos a realizar el procedimiento así como la orientación de la vertebra valorada según la curvatura del segmento en el plano sagital. Otro aspecto a tener en cuenta es la capacidad del cuerpo vertebral antes de realizar el refuerzo con cemento. No podremos rellenar con el mismo volumen de cemento una vertebra cervical alta que una lumbar baja. En un análisis volumétrico realizado por Mathis (10) se calculó el volumen teórico de las vertebra pero a este hay que restar el volumen que ocupa el hueso cortical y el hueso esponjoso por lo que el volumen real es cerca del 50% del volumen teórico. En las vertebra fracturadas hay que tener en cuenta el efecto de la compresión sobre el volumen del cuerpo vertebral. La tabla 1 muestra el resumen de los resultados de Mathis:

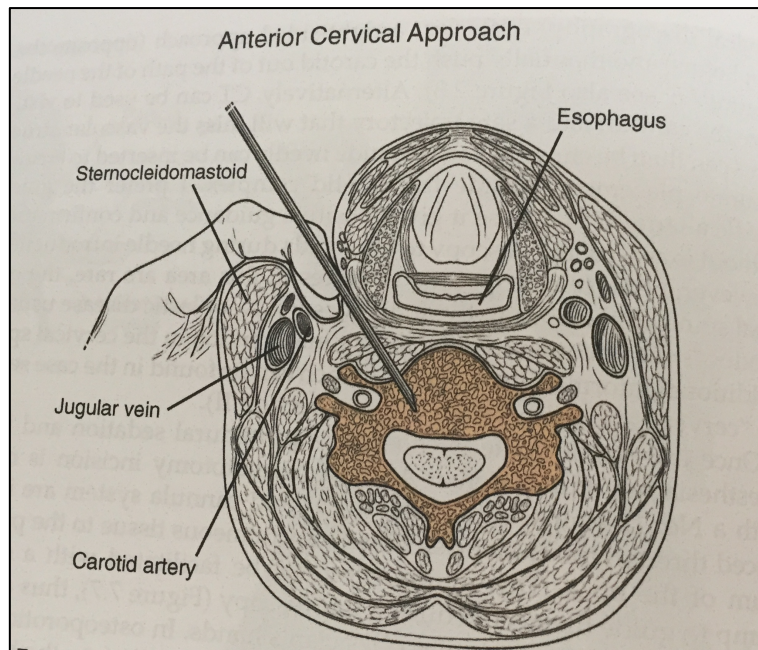
Nivel Vertebral	Volumen teórico (mL)	Volumen rellenable (mL)	Volumen con 50% compresión (mL)
<b>C3</b>	7,2	3,6	1,8
<b>T9</b>	15,3	7,65	3,8
<b>L3</b>	22,4	11,2	5,6

*Tabla 1: Volumen vertebral estimado.*

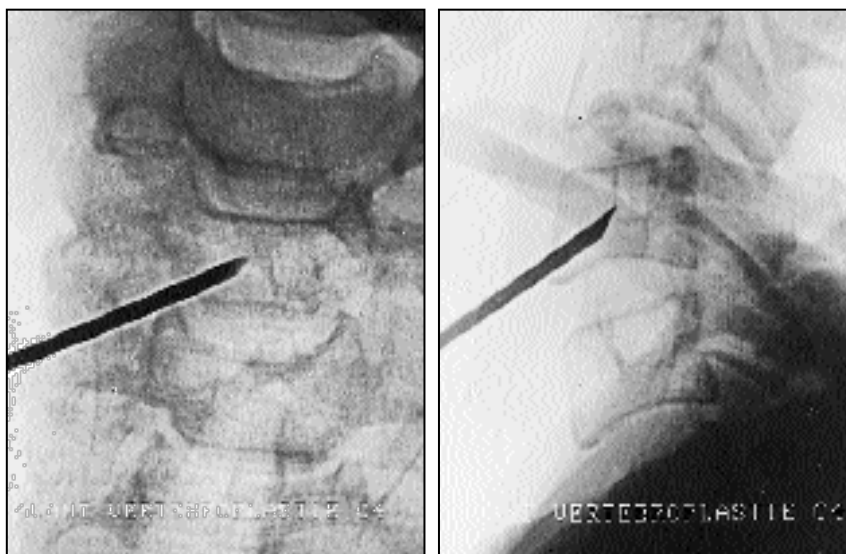
El patrón de presentación de cada fractura dependerá del mecanismo de producción de la fractura siendo la forma más típica la compresión por osteoporosis: fractura del platillo superior sobretodo en la zona más anterior.

## **Raquis cervical**

Para las tres primeras vertebrae cervicales se ha descrito el abordaje transoral (11) mientras que para el resto de los niveles cervicales el abordaje más utilizado es el antero lateral (12). El abordaje transoral tiene mayor riesgo de infección. El procedimiento por vía anterolateral se realiza con el paciente en decúbito supino., los dedos del cirujano han de colocarse entre el eje aerodigestivo por medial y el eje vascular por externo y se realiza una maniobra para desplazar el conjunto carótida-yugular hacia externo (Imagen 1). Es preferible abordar por el lado derecho para evitar el esófago. El trocar se introduce entre los dedos hasta contactar con el hueso. Por el tamaño de las vertebrae no es necesario un abordaje bilateral para conseguir el relleno completo del cuerpo vertebral. (13)



*Imagen 1: Maniobra manual para separar estructuras vasculares en el abordaje anterior cervical. Extraído de Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty. Second Edi. Springer; 2010.*



*Imagen 2: Abordaje anterolateral de vertebra cervical C4. Imágenes extraídas de Chiras J, Depriester C, Weill A, Sola-Martinez MT, Deramond H. [Percutaneous vertebral surgery. Technics and indications]. J Neuroradiol;24(1):45–59(14)*

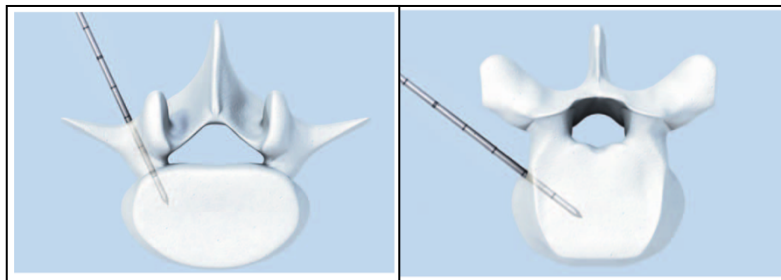
## **Raquis toracolumbar**

Existen dos técnicas para la introducción de los trocares en el cuerpo vertebral: transpedicular y posterolateral. La transpedicular es la vía más utilizada y la aconsejable a realizar sobre todo en las vertebrae torácicas y lumbares. Con esta vía se disminuye el riesgo de lesión nerviosa y de extravasación de cemento. (15) Antes de preparar los campos quirúrgicos se ha de localizar los niveles vertebrales en los que vamos a llevar a cabo el procedimiento. El haz de rayos ha de angularse hasta observar la apariencia del pedículo con una forma oval. Esto puede resultar complejo en las vertebrae fracturadas como se aprecia en la imagen 3. La piel localizada sobre el pedículo es anestesiada tras lo que se realiza una pequeña incisión con bisturí. Trocares de entre 10-14 gauges (G) son los más frecuentemente utilizados en función del tamaño del paciente. Introducimos el trocar hasta contactar con el hueso colocando sobre el centro del pedículo y lo introduciremos a través de su tercio lateral en la visión AP. Cuando en la visión lateral observamos que la punta ha recorrido el 50% de la longitud del pedículo y en la proyección AP el trocar se mantiene lateral a la pared medial del pedículo, la entrada al cuerpo vertebral se puede hacer de manera segura. Manualmente o con la ayuda de un martillo progresamos la cánula, comprobando en ambas proyecciones su correcta trayectoria que debe ser paralela al platillo superior y dirigida hacia la porción anteromedial del cuerpo vertebral. Cuando introducimos el trocar independientemente de la vía la punta de la aguja debe posicionarse más allá del punto medio del cuerpo vertebral valorado en la proyección lateral.



*Imagen 3: Proyección AP en caso de fractura vertebral osteoporótica en la primera vertebra lumbar y en última torácica. Se aprecia la dificultad para observar el pedículo vertebral por la deformidad de la misma.*

El abordaje posterolateral se reserva para casos en los que es complicado realizar el abordaje transpedicular como pueden ser casos de lisis del pedículo o presencia de instrumentación pedicular o material de osteosíntesis. (14)



*Imagen 4: A) Esquema representativo del abordaje transpedicular. B) Esquema representativo abordaje posterolateral. Imágenes extraídas de [www.depuysynthes.com](http://www.depuysynthes.com).*

Las vértebras torácicas presentan menos variaciones anatómicas, principalmente varían la orientación y tamaño pediculares. En la columna lumbar existen variaciones leves entre las cinco vértebras lumbares. La principal es la variación de la inclinación de los pedículos. En los niveles superiores ésta se parece más a la columna torácica baja, prácticamente perpendicular al suelo. Mientras que conforme descendemos de nivel aumenta la oblicuidad del pedículo siendo máxima en L5. El abordaje en zona lumbar es casi siempre transpedicular (16).

## **Biopsia vertebral**

En el caso de ser necesario por dudas o para confirmar el tipo de lesión en la vértebra, se puede realizar en este momento una biopsia. Introducimos la aguja de biopsia a través del trocar y se avanza el trocar para obtener tejido. La biopsia es segura y coste-efectiva cuando existen dudas sobre el origen de la lesión vertebral (17).

## **Vertebrografía**

Aunque no siempre se realiza y, su uso es controvertido, consiste en la inyección de contraste para descartar la fractura del muro posterior y para delimitar el drenaje venoso del cuerpo vertebral por la vena segmentaria lateral como el plexo basivertebral (15). Si se observa un drenaje rápido de contraste al sistema venoso paravertebral, cava o ácigos sin que se produzca relleno vertebral, podemos evitar el drenaje directo a la circulación central avanzando el trocar a una posición más anterior en el cuerpo vertebral. La fuga intradiscal también se puede valorar en este momento aunque no tenga mayor repercusión.

## **Preparación e inyección del cemento**

La preparación del cemento consiste en la mezcla manual de polímero en polvo con un monómero de metilmetacrilato líquido . En la actualidad los cementos ya contienen contraste en su preparación, mientras que en los inicios había que añadirlo a la mezcla para poder monitorizar el relleno del cuerpo

vertebral. El tiempo de polimerización dependerá de las características del cemento empleado.

La inyección del cemento se puede realizar de diferentes maneras: manual con jeringas conectadas a las cánulas a través de un sistema “luer-lock”, mediante un sistema de pistola (7) o mediante un sistema de tuerca (15). En cualquier caso la inyección ha de realizarse bajo control de escopia continuo. La cantidad de cemento a inyectar por cuerpo vertebral dependerá del tamaño vertebral, del defecto lesional a rellenar y de la deformidad producida por la fractura. Evitar fugas de cemento es más importante que conseguir un relleno completo del cuerpo vertebral. En caso de observar una fuga, se ha de parar la inyección de cemento y esperar a que éste fragüe. Podemos utilizar el trocar a través de la cánula para empujar el cemento que queda dentro de la misma al interior del cuerpo vertebral.

## **Postoperatorio**

Tras la retirada de las cánulas puede producirse un pequeño sangrado venoso que se controla tras realizar presión sobre las mismas durante un par de minutos. Es recomendable que el paciente permanezca vigilado durante un par de horas para monitorización de la función neurológica o de posibles cambios clínicos o aparición de complicaciones.

### **2.1.3. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES**

La principal indicación de la vertebroplastia es la lesión vertebral que no muestre una buena respuesta al dolor con tratamiento conservador. La vertebroplastia tiene como objetivo conseguir la analgesia mediante la estabilización de la vertebra.. La estabilización de la vertebra es resultado de la polimerización del metilmetacrilato en el interior del cuerpo vertebral que lo convierte en un material duro y resistente. La resistencia a la compresión mecánica del cuerpo vertebral relleno de PMMA aumenta incluso en las

vertebras previamente fragilizadas tras realizárseles unas perforaciones según el experimento inicial de Darrason (14).

El dolor producido por las lesiones tumorales puede ser debido a las microfracturas/fracturas producidas en la vertebra y el efecto analgésico de la vertebroplastia se cree debido a la destrucción de las terminaciones intraóseas por el efecto citotóxico y por el aumento de temperatura del cemento dentro del cuerpo vertebral (18,19). En la siguiente tabla podemos ver un resumen de las principales indicaciones de la vertebroplastia (20) :

Indicaciones de la vertebroplastia
<ul style="list-style-type: none"><li>• Fracturas osteoporóticas</li><li>• Fracturas de origen maligno (metástasis, mieloma múltiple, linfoma), osteolisis maligna dolorosa de las vértebras</li><li>• Hemangiomas vertebrales agresivos(21)</li><li>• Tumores de células gigantes (22)</li><li>• Osteonecrosis (enfermedad de Kummel), fenómenos de vacío intravertebral (23)</li><li>• Histiocitosis de células de Langerhans (24)</li><li>• Enfermedad de Paget(25)</li><li>• Fracturas traumáticas por compresión sin afectación muro posterior o invasión canal medular (26)</li></ul>

*Tabla 2: Indicaciones de la vertebroplastia*

En 2010 (27) se publicó un consenso emitido por 160 expertos acerca del que podemos extraer las contraindicaciones para realizar vertebroplastia/cifoplastia. Las contraindicaciones pueden dividirse en absolutas y relativas.



Contraindicaciones absolutas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fractura vertebral por compresión asintomática</li> <li>• Infección: osteomielitis, discitis o sepsis</li> <li>• Alergia a algunos de los componentes del cemento</li> </ul>
Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compresión medular o radicular</li> <li>• Retropulsión del muro posterior</li> <li>• &gt;70% compresión vertebral</li> <li>• Múltiples fracturas patológicas</li> </ul>

*Tabla 3 : Contraindicaciones de la vertebroplastia*

## **Fracturas vertebrales osteoporóticas**

Se estima que el 85% de las fracturas vertebrales son osteoporóticas. La osteoporosis se considera una “epidemia silente” con una incidencia anual estimada en más de 700000 fracturas por fragilidad en EEUU y 450000 en Europa (28). En la actualidad la fractura vertebral osteoporótica es la principal indicación de las técnicas de refuerzo con cemento: vertebroplastia/cifoplastia. El principal síntoma de las fracturas vertebrales osteoporóticas es el dolor localizado y que puede ser debilitante. Más del 25% de las mujeres de 50 años de edad y mayores tendrán una o más fracturas vertebrales en 2025 (29). Además, los pacientes con una fractura vertebral tienen 5 veces más probabilidades de desarrollar otra fractura de fragilidad espinal, y éstas se asocian con un mayor y más prolongado impacto en la calidad de vida asociada a la salud que otras fracturas por fragilidad. El riesgo de mortalidad es 2 veces mayor en pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas y en hombres hay mayor riesgo de mortalidad que las mujeres (30–32).

El tratamiento estándar conservador incluye reposo en cama, analgésicos y otras terapias farmacológicas, ortesis y fisioterapia para disminuir los síntomas y fortalecer la columna (33,34). Aunque la mayoría de fracturas curan en unos meses, algunos pacientes presentan dolor duradero y discapacidad que requieren de tratamientos invasivos(35). Las indicaciones para realizar tratamiento quirúrgico en fracturas vertebrales osteoporóticas son:

- Dolor incapacitante en el nivel fracturado, con dolor a la palpación focal que aumenta cuando se aplica presión sobre la apófisis espinosa (36)
- Falta de respuesta al tratamiento conservador durante al menos 6-8 semanas. (37)
- Edema óseo en el cuerpo vertebral fracturado en las imágenes de RMN (38) mostrado como hipointensidad en secuencias ponderadas en T1 e hiperintensidad en secuencias de recuperación de inversión de tau corto T2 (STIR). De hecho, la hiperintensidad ponderada en T2 debido al edema de la médula ósea es un signo de fractura no sanada(39).

Buscando en la literatura trabajos con los términos “vertebroplastia” y “fractura vertebral osteoporótica” para encontrar la evidencia de su utilidad se obtienen más de 1200 referencias; la mayoría de ellos son estudios retrospectivos o discusión de casos.

En 2009 Buchbinder (40) publicó un ensayo clínico multicéntrico de controlado nivel de evidencia 1 donde 78 pacientes fueron aleatoriamente tratados mediante vertebroplastia o un procedimiento simulado. No se encontraron diferencias en cuanto a dolor o calidad de vida a la semana, al mes, 3 meses o 6 meses. El mismo año se publicó otro ensayo clínico realizado por Kallmes (41) de nivel de evidencia 2 en el que 131 pacientes fueron tratados de manera aleatoria mediante vertebroplastia o un procedimiento simulado. Sus resultados no mostraron diferencias en cuanto a la discapacidad o el dolor tras el tratamiento. Concluían que el efecto placebo podía ser responsable de la buena respuesta.

Con los resultados de estos ensayos en algunos países hubo una clara reducción en el volumen de vertebroplastias realizadas .En 2010 la American Academy of Orthopaedic Surgeons (42) publicó una guía de práctica clínica que desaconsejaba la realización de vertebroplastia o cifoplastia. Estos dos trabajos fueron muy criticados, sobre todo por la inclusión de pacientes con fracturas subagudas y crónicas, la evaluación diagnóstica previa al tratamiento o el cruce de pacientes (43).

A raíz de estos trabajos se han realizado gran cantidad de ensayos clínicos sobre la efectividad de la vertebroplastia y la cifoplastia. Cabe señalar la serie de trabajos VERTOS. El estudio VERTOS se publicó en 2007 (44) y comparaba la vertebroplastia con el tratamiento analgésico en 42 pacientes con fracturas de entre 6 semanas y 6 meses de duración. El grupo vertebroplastia obtuvo una mejoría del dolor significativa desde el día 1 y a las 2 semanas, así como mejoría de la calidad de vida. Este trabajo tuvo varios errores metodológicos: el método de aleatorización no queda claro, y tampoco comentan si los pacientes habían sido tratados con vertebroplastia previamente lo cual hace que los resultados de este trabajo perdieran validez(45).

El siguiente trabajo publicado en 2010 fue el VERTOS II (46) que incluía 202 pacientes mayores de 50 años que aleatorizadamente fueron tratados mediante vertebroplastia o tratamiento conservador. El alivio del dolor se consiguió inmediatamente tras la vertebroplastia y se mantenía después de un año. Al año, el dolor en el VAS fue significativamente menor en el grupo de vertebroplastia ( $P < 0,001$ ). Pero la diferencia en el coste médico total por paciente a 1 año fue de 2450 euros, siendo el tratamiento conservador la opción de menor coste. La relación costo-efectividad incremental fue de 22685 euros por QALY (quality-adjusted life years). La curva de aceptabilidad rentable demostró que si la sociedad está dispuesta a gastar 30000 euros o más por QALY obtenido, la vertebroplastia puede utilizarse como tratamiento favorable con más del 70% de certeza. Las puntuaciones de medición de calidad de vida con las herramientas QUALEFFO (Quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis) y Roland-Morris mostraron una mejora significativamente mejor y

más rápida en el grupo de vertebroplastia con respecto al tratamiento conservador ( $P < 0,001$  para ambas puntuaciones).

El estudio VERTOS III (47) valoró el curso del dolor en pacientes con una fractura por compresión vertebral tratados conservadoramente. Más de la mitad de los pacientes presentaron una mejoría del dolor suficiente a los 12 meses, con la mayor mejoría dada durante los 3 primeros meses. No encontraron factores predictores de dolor crónico y concluían que los pacientes con dolor durante más de 3 meses que necesitan aumentar los analgésicos podían ser candidatos a la vertebroplastia. Actualmente están pendiente de publicación los resultados del estudio VERTOS IV (48) que se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que compara la vertebroplastia con un procedimiento simulado

Más recientemente varios meta-análisis han valorado la eficacia de la vertebroplastia, la cifoplastia y otros tratamientos en el tratamiento de las fracturas vertebrales osteoporóticas:

En 2013 se publicó el metaanálisis de Anderson(49), que comparó el tratamiento conservador con técnicas de refuerzo (vertebroplastia/cifoplastia). Los procedimientos quirúrgicos se compararon con los grupos de control de tratamiento simulado o conservador y analizan de los resultados de dolor, funcional y de calidad de vida, junto con la incidencia de fractura secundaria. Incluyen 6 estudios. 4 estudios incluyeron dolor en una escala analógica visual (VAS) como medida de resultado primaria. Los resultados primarios en los otros dos estudios incorporados fueron el Cuestionario de Roland Morris y el índice de discapacidad de Oswestry, respectivamente. Los resultados de dolor de EVA fueron significativamente mejores en el grupo de vertebroplastia en comparación con el tratamiento conservador en un tiempo menor a 12 semanas, o más tardíamente ( $> 26$  semanas). La mejora en el resultado funcional favoreció significativamente al grupo de vertebroplastia tanto en  $<12$  semanas como en  $>26$  semanas. Aunque se identificó un sesgo de publicación en uno de los estudios incluidos, la exclusión del estudio no cambió la significación del efecto. El cuestionario de calidad de vida de la Fundación Europea para la Osteoporosis (QUALEFFO) y el EQ-5D se utilizaron para evaluar la calidad de vida relacionada

con la salud. Los resultados fueron significativamente mejores con vertebroplastia comparado con el grupo control. La incidencia de fractura secundaria no se vio afectada por el método de tratamiento, ya que se observaron tasas similares de fracturas nuevas entre grupos de vertebroplastia y control (OR 0,064 (IC del 95%: -0,57 a 0,70)).

El metaanálisis publicado por Chen en 2015 comparaba la vertebroplastia y la cifoplastia con el tratamiento conservador (50). Un total de 5 ensayos clínicos aleatorios se incluyeron en el metaanálisis. Las comparaciones directas e indirectas de las puntuaciones de la escala analógica visual (VAS) indicaron una mayor reducción del dolor con los tratamientos con vertebroplastia (3/5 estudios,  $p > 0,0001$ ,  $p = 0,028$ ,  $p > 0,0001$ ) y cifoplastia (1/5 de los estudios,  $p < 0,0001$ ) en comparación con el tratamiento conservador. Los estudios que evaluaron la incidencia de nuevas fracturas (36/5 estudios) no demostraron diferencias significativas entre los tratamientos ( $p = 0.22$ ,  $0.769$ ,  $0.065$ ). Concluyen que la vertebroplastia puede ser la mejor manera de aliviar el dolor, ya que puede conducir a la menor incidencia de nuevas fracturas aunque se necesitan más estudios de seguimiento a gran escala y de mayor duración.

Buchbinder en 2015 realizó una revisión sistemática de Cochrane (51). Se incluyeron once ensayos clínicos aleatorizados. Dos ensayos compararon la vertebroplastia con placebo (209 participantes asignados al azar), seis compararon la vertebroplastia con la atención habitual (566 participantes asignados al azar) y cuatro compararon la vertebroplastia con cifoplastia (545 participantes asignados al azar). El tamaño de la prueba varió de 34 a 404 participantes, la mayoría de los participantes eran mujeres, y la edad media osciló entre 63 y 80 años y la duración media de los síntomas variaba de una semana a más de seis meses. Se consideró que los ensayos controlados con placebo eran de bajo riesgo global de sesgo, mientras que otros ensayos incluidos se consideraron generalmente de alto riesgo de sesgo. El sesgo más grave debido a la falta de enmascaramiento de los tratamientos a los participantes o el personal del estudio. Aunque basado en estudios de calidad moderada, su revisión no apoyaba el papel de la vertebroplastia para el

tratamiento de fracturas vertebrales osteoporóticas en la práctica rutinaria. No se encontraron beneficios clínicamente importantes demostrables en comparación con un procedimiento simulado y los análisis de subgrupos indicaron que los resultados no difirieron de acuerdo con la duración del dolor  $\leq 6$  semanas frente a  $> 6$  semanas. Los análisis de sensibilidad confirmaron que los ensayos abiertos que comparan la vertebroplastia con la atención habitual probablemente han sobreestimado cualquier beneficio de la vertebroplastia. La corrección de estos sesgos probablemente impulsaría cualquier beneficio observado con la vertebroplastia hacia el nulo, de acuerdo con los resultados de los ensayos controlados con placebo. Se han observado eventos adversos graves después de la vertebroplastia. Sin embargo, debido al pequeño número de eventos, no se puede asegurar si la vertebroplastia da lugar a un aumento clínicamente importante del riesgo de nuevas fracturas vertebrales sintomáticas y/u otros eventos adversos graves. Concluyen que los pacientes deben ser informados sobre la falta de evidencia de alta calidad que respalde el beneficio de la vertebroplastia y su potencial de daño.

Publicado en 2016 un metaanálisis incluyendo 10 ensayos clínicos aleatorizados compara la vertebroplastia y la cifoplastia con el tratamiento conservador (52). El número total de pacientes en los grupos de tratamiento y control fue 626 y 628, respectivamente, la edad media del paciente osciló entre 64 y 80 años y la mayoría eran mujeres. La vertebroplastia / cifoplastia se asoció con un mayor alivio del dolor (diferencia estandarizada agrupada en las medias = 0,82, intervalo de confianza del 95% [IC]: 0,374-1,266,  $P < 0,001$ ) y una mejoría significativa en la función diaria (diferencia estandarizada agrupada en las medias = 1,273 IC del 95%: 1,028 - 1,518,  $P < 0,001$ ) en comparación con el tratamiento conservador. La estimación agrupada indicó que la vertebroplastia / cifoplastia se asoció con mayor calidad de vida (diferencia estandarizada agrupada en las medias = 1.545, IC del 95%: 1.293-1.798,  $P < 0.001$ ). El análisis de subgrupos de 8 estudios de vertebroplastia y 2 estudios de cifoplastia que informaron datos de dolor, sin embargo, indicaron que la vertebroplastia proporcionó mayor alivio al dolor que el tratamiento conservador, pero la cifoplastia no. No hubo diferencias en la mejoría de la calidad de vida entre

vertebroplastia y tratamiento conservador. Sin embargo, sólo hubo un estudio de cifoplastia que examinó la calidad de vida y la función.

A pesar de la gran cantidad de trabajos publicados vemos que hay diferencias entre los resultados de los metaanálisis publicados. Existe gran heterogeneidad entre los trabajos y alto riesgo de sesgo, muchos están financiados por la industria (53). No existen ninguno de alta calidad que demuestre un beneficio real de la vertebroplastia/cifoplastia frente al tratamiento conservador.

## **Metástasis vertebrales**

Las metástasis vertebrales son las lesiones tumorales más frecuentes y el raquis el lugar de localización más frecuente. Su tratamiento es multidisciplinar y ha de basarse en criterio oncológicos y otros factores como las características del tumor, el estadiaje, el estado de salud y supervivencia (15). El papel de la vertebroplastia en el tratamiento de las metástasis se comentará con más detalle en el siguiente capítulo.

### **2.1.4. COMPLICACIONES**

La vertebroplastia es un procedimiento seguro con una baja tasa de complicaciones: 1 -3% en fracturas osteoporóticas y hasta 10% en lesiones metastásicas. La mayoría de complicaciones asociadas a la vertebroplastia son menores y rara vez requieren de tratamiento. Las principales complicaciones tiene relación con el cemento. Algunas complicaciones severas son: compresión neurológica (medular o radicular), embolismo por cemento o infección. Complicaciones raras son: hematomas paravertebrales, abscesos epidurales, compresión esofágica en una vertebroplastia a nivel cervical y embolismo pulmonar(15).

## Extravasación de cemento

La complicación más frecuente es la extravasación local del cemento, que puede producirse hasta en un 90% de los casos al estudiarse por tomografía computerizada (54). Rara vez está salida local es sintomática. Existen diferencias entre la vertebroplastia y la cifoplastia. El riesgo de extravasación del cemento es menor con la cifoplastia que con la vertebroplastia, esto ha sido documentado por varios metanálisis (55,56). La salida del cemento es también más frecuente en lesiones malignas, seguramente por la destrucción de la cortical del cuerpo vertebral, colapso vertebral y la alta vascularización de las lesiones (57). La localización anatómica del cemento extravasado es variable: musculatura pre-vertebral 6-52%, canal espinal hasta en un 25%, disco intervertebral 5-25%, venas pre-vertebrales 5-16%, venas epidurales hasta 16,5% (58). En la vertebroplastia el sitio más común es la musculatura pre-vertebral y para la cifoplastia son las venas peri-vertebrales (54) .

La extravasación del cemento al canal espinal puede producir síntomas neurológicos que en función del nivel y la compresión pueden dar lugar a síntomas que van desde la hipostesia a la paraparesia. Se ha estudiado el posible efecto de la reacción exotérmica durante la polimerización del cemento cuando esté se extravasa. Estudios experimentales han concluido que el aumento de temperatura podría causar daño neurológico (59), aunque un modelo animal no ha encontrado daño en el tejido medular pero sí cambios en la musculatura prevertebral(60).

El PMMA extravasado puede en ocasiones, antes de polimerizar, viajar a través de las venas paravertebrales a la cava inferior, venas renales, cavidades cardíacas derechas, el cerebro o al sistema arterial pulmonar. La incidencia de embolia pulmonar por cemento varía del 2,1-26% según la técnica de imagen empleada para diagnosticarla. Los síntomas pueden comenzar durante la intervención pero más frecuentemente comienzan días o semanas después de la vertebroplastia. Hay 6 casos de muerte publicados. La mayoría de embolias pulmonares por cemento se tratan de manera conservadora con anticoagulantes,



pero en ocasiones requieren de procedimientos endovasculares o quirúrgicos (61). Más raro son los émbolos intracardiacos, existen 16 casos publicados de embolias de cemento en corazón. (62)

## **Compresión neurológica**

La compresión neurológica por salida de cemento es rara. Para que se produzca una compresión tras salida hacia posterior del cemento debe ser una cantidad grande. En ocasiones la compresión la produce un fragmento del muro posterior que es empujado hacia el canal tras la inyección del cemento. La compresión radicular es rara y se produce en el canal espinal, a nivel de los forámenes es raro que se produzca una salida del cemento salvo que exista un fractura a nivel del pedículo. Hay descritas complicaciones graves como la inyección intradural de cemento (63), paraparesia por extravasación de cemento o claudicación bilateral progresiva por cemento en canal y forámenes (64,65) .

## **Infecciones**

Las infecciones tras la vertebroplastia son raras. Existen 15 casos publicados de espondilitis o espondilodiscitis tras la vertebroplastia o cifoplastia (66,67). La incidencia no depende tanto de la técnica como de las comorbilidades, por lo que es de especial interés la profilaxis antibiótica en los pacientes con mayor riesgo. Existen también casos publicados de tuberculosis tras técnicas de refuerzo con cemento percutáneas (68) y han de ser tenidas en cuenta sobre todo en pacientes con historia previa de tuberculosis pulmonar.

## **2.2. METÁSTASIS ÓSEAS**

### **2.2.1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA**

Hablamos de metástasis ósea cuando se produce una diseminación y depósito de las células tumorales a nivel óseo. La metástasis suponen un cambio importante en la evolución de muchos tumores ya que conllevan modificaciones en los tratamientos, en la evolución de la enfermedad y en la relación médico-paciente (69). Los avances médicos en tratamiento y diagnóstico de los tumores han mejorado las expectativas de vida de los pacientes y paralelamente se ha producido un aumento de la incidencia de metástasis. La enfermedad metastásica ósea provoca un deterioro en la calidad de vida de los pacientes con cáncer por los síntomas asociados a ella y las alteraciones metabólicas que conllevan.

Después de pulmón e hígado el esqueleto es la localización más frecuente de metástasis. Dentro del esqueleto las metástasis pueden afectar a cualquier hueso pero tienen mayor afinidad por el esqueleto axial, siendo la localización más frecuente la columna vertebral. Son raras las metástasis distales a la rodilla en la extremidad inferior o al codo en la extremidad superior pero existen descritas metástasis en huesos pequeños de pies y manos, conocidas como acrometastasis, que pueden aparecer en pacientes con cáncer de mama o más típicamente cáncer de origen pulmonar (70).

Recientemente el número de supervivientes al cáncer de mama y cáncer colorrectal ha aumentado globalmente y la tasa de supervivencia a los 5 años es superior al 60% y 85% respectivamente. En muchos países la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de próstata es superior a 95% (71). Este aumento de la supervivencia tiene asociado un aumento de la incidencia de metástasis óseas.

Las lesiones metastásicas en columna vertebral son 40 veces más frecuentes que los tumores óseos primarios. Tanto es así que en la actualidad las metástasis óseas son la principal causa de lesiones óseas destructivas en

adultos. En Estados Unidos se diagnostican 1,6 millones de casos de cáncer al año y el 50% de éstos desarrollan metástasis óseas. Su mayor incidencia se produce en individuos con edades comprendidas entre los 40 y 65 años de edad (72).

Por frecuencia los cánceres que más metastatizan son el cáncer de mama, próstata, pulmón, renal, tiroides, melanoma, mieloma, linfoma y cáncer colorrectal. Entre el 30 y el 85% de los pacientes con cáncer de mama desarrollaran metástasis óseas. Para el cáncer de próstata los porcentajes varían entre un 8 y 35% de los casos en el momento del diagnóstico y hasta un 85% del total de los pacientes que mueren por el carcinoma. La tercera patología en frecuencia es el cáncer del pulmón, en la que existe una incidencia de metástasis entre 20-30% de los pacientes en el momento del diagnóstico y la enfermedad metastásica está presente en un 35-66% de las autopsias.(73) En cuanto al carcinoma de tiroides, el hueso es la segunda localización más frecuente de metástasis apareciendo entre un 10-15% de los casos de carcinoma bien diferenciado. Entre los pacientes con cáncer renal las metástasis aparecen en aproximadamente un 14% de los casos.

## **2.2.2. PATOFISIOLOGÍA**

La diseminación de las células metastásicas hasta la columna vertebral puede ser por extensión directa o a través de arterias, venas, sistema linfático o líquido cefalorraquídeo (LCR). La principal vía de diseminación es la hematógena. El hueso con su sistema vascular y la médula hematopoyética en su interior es especialmente susceptible de ser invadido por células tumorales metastásicas. El hueso es el tejido diana de metástasis en el 95% de los pacientes con mieloma múltiple, 75% de los pacientes con cáncer de mama y próstata y un 30-40% en los pacientes con cáncer de pulmón(74).

La diseminación hematógena se produce por émbolos de células tumorales que llegan al tejido óseo a través de los vasos sanguíneos. El sistema venoso

vertebral es una red venosa de colaterales sin válvulas que se extiende desde el hiato sacro hasta el foramen magno. Las metástasis de los tumores pulmonares pueden diseminarse directamente a través de las arterias segmentarias mientras que las metástasis de los carcinomas de mama, tracto gastrointestinal y próstata llegan a la vertebra a través de las comunicaciones con el sistema venoso paravertebral descrito por Batson(75). Numerosas conexiones a través del sistema de la vena ácigos y de las venas lumbares comunican el sistema venoso vertebral con la vena cava inferior y superior. Debido a que el sistema venoso es avalvular la sangre puede fluir en cualquier dirección dependiendo de cambios en la presión intratorácica e intraabdominal, cambios posturales o gravitatorios.(76)

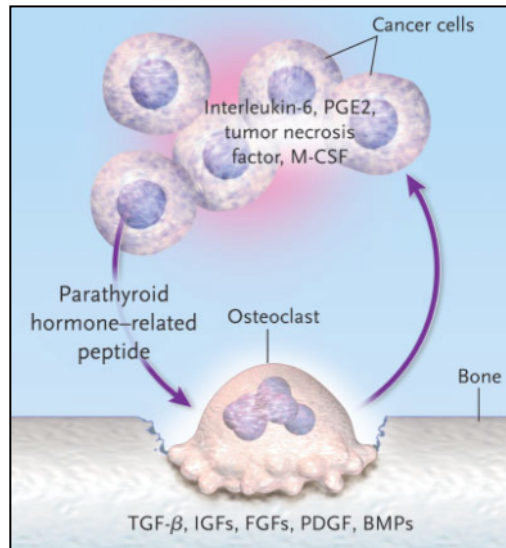
El tejido óseo además de por su vascularización característica dispone de una gran variedad de tipos celulares y citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento como IGF-1, FGF, PDGF y el mayor reservorio de TGF- $\beta$ , un potente factor de crecimiento que regula multitud de procesos celulares lo que favorece el crecimiento celular(77). El propio tejido huésped secreta factores quimiotácticos que favorecen una "apetencia selectiva" de las células tumorales por algunos órganos. (72) . Ya en 1889 Paget realizó la siguiente observación: la diseminación del cáncer no es un proceso aleatorio sino que debe existir afinidad entre las células tumorales y el tejido diana de la misma forma que existe una compatibilidad entre "la semilla y la tierra fértil" ("seed and soil") (78). La metástasis supone una etapa más de la carcinogénesis, los cambios que se producen en las células tumorales le permiten cierta motilidad y su separación del resto de tumor hacia los vasos sanguíneos o linfáticos lleva a las nuevas formaciones tumorales y por tanto a la aparición de metástasis.

Por su riqueza vascular y contenido en médula hematopoyética la localización más frecuente de los metástasis es el cuerpo vertebral, aunque en su crecimiento y proliferación puede llegar a los elementos posteriores. La afectación del arco posterior es más frecuente en los casos de tumores primarios benignos.

Existen dos tipos de metástasis fundamentalmente: osteolíticas y osteoblásticas. Las metástasis osteolíticas son las más frecuentes y son en

general inespecíficas. Las osteoblásticas son típicas del carcinoma de próstata, gástricos o carcinoides. Los tipos de metástasis no son excluyentes ya que son parte de un proceso continuo en la alteración del remodelado óseo. Por esto también podemos encontrar patrones mixtos de presentación o combinación de los dos anteriores que encontramos en el cáncer de mama o de pulmón.

La osteolisis o destrucción ósea producida por las metástasis es mediada por una alteración en los osteoclastos más que por las células tumorales en sí. La activación de los osteoclastos depende de factores propios de cada tumor por lo que hay cierta variabilidad. Algunos factores relacionados con la activación de los osteoclastos son: interleuquina 1, interleuquina 6, proteína inflamatoria de macrófagos 1 $\alpha$ , y RANKL que han sido estudiados en el mieloma múltiple y en células de cáncer de mama(79). Se produce un círculo vicioso entre las células tumorales que secretan péptido relacionado con la parathormona como primer estimulador de la osteoclastogénesis. Esto asociado a los factores que hemos comentado antes actúan como activadores de los precursores osteoclasticos y activan la resorción ósea. Al mismo tiempo el proceso de resorción ósea genera factores que aumentan la producción de péptido relacionado con la parathormona por el tumor. Este círculo vicioso provoca la destrucción ósea y el crecimiento del tumor.



*Imagen 5: Representación del “círculo vicioso” en la formación de lesiones osteolíticas. Extraído de Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. N Engl J Med. 2004;35016350:1655–64.*

El mecanismo por el cual se producen las metástasis osteoblásticas no está claro. Se ha estudiado la posible implicación de la endotelina 1 en la formación de metástasis osteoblásticas mediante la estimulación de la proliferación de osteoblastos en ratones (80). En casos de cáncer prostático existe una sobreproducción de activador de plasminógeno tipo uriquinasa que se ha relacionado con el aumento de metástasis óseas.

### **2.2.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Aunque los síntomas y signos asociados a la presencia de metástasis vertebrales pueden ser variados y dependen fundamentalmente de su localización, el principal síntoma de las metástasis vertebrales es el dolor de características inflamatorias (nocturno, insidioso y que no cede con reposo). Cuando una fractura patológica ocurre el dolor puede aumentar en intensidad. Los pacientes también pueden presentar síntomas neurológicos asociados a la compresión radicular o medular tales como dolor radicular, déficits motores o sensitivos, piramidalismo o alteración en el control de esfínteres. Hasta un 10% de los pacientes con metástasis se ven afectados por compresión neurológica,

pero puede darse hasta en un 40 % en casos con metástasis previas óseas no vertebrales. Aproximadamente entre 60 y 85% de los pacientes tienen pérdida de fuerza en el momento del diagnóstico de la compresión medular. Uno de los primeros síntomas que los pacientes reconocen es la disfunción vesical y se correlaciona con la pérdida de fuerza(81).

Otro tipo de síntomas más generales pueden ser provocadas por las metástasis vertebrales como por ejemplo anorexia, náuseas, fatiga, poliuria, debilidad muscular , hiporreflexia, confusión, temblor o torpeza que pueden estar asociadas a la hipercalcemia que produce la destrucción ósea por la metástasis (82). Estos síntomas son poco específicos. En torno a un 10% de las metástasis son asintomáticas y su diagnóstico se realiza en controles oncológicos. (83)

Es importante a la hora del diagnóstico clínico tener en cuenta la edad del paciente. En la infancia y hasta la segunda década de la vida los tumores son más frecuentemente malignos. A partir de la tercera década y especialmente a partir de los 45 años de edad el 70% de las lesiones son malignas especialmente metástasis. (84)

## **2.2.4. DIAGNÓSTICO: PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**

### **Analítica**

Niveles elevados de los marcadores de remodelado óseo son proporcionales a la extensión esquelética en pacientes con metástasis óseas. La fosfatasa alcalina ósea es un indicador relativamente específico de osteogénesis y muestra una buena correlación con la presencia y diseminación de metástasis óseas, principalmente en cáncer de mama y próstata, aunque su aplicación clínica está limitada por su relativamente baja especificidad(85). Los marcadores urinarios telopéptidos, N-terminal (NTx) y C-terminal (CTx), son productos de

descomposición ósea de colágeno tipo I liberados durante la resorción ósea. El riesgo de complicaciones esqueléticas y progresión de la enfermedad se duplica cuando los niveles de NTx son moderados / altos (86).

## **Radiología simple:**

En el estudio de las metástasis óseas vertebrales la primera prueba a realizar es una radiografía simple en dos proyecciones anteroposterior(AP) y lateral (L). Cuando apreciamos lesiones metastásicas óseas en la radiografía es porque se ha producido ya una destrucción ósea y el crecimiento de la lesión está avanzado. Tiene una sensibilidad baja. En la radiografía encontramos tres patrones de afectación según el tipo de metástasis: osteolítico, osteoblástico o mixto. Los patrones de osteolisis pueden ser geográfico, moteada o infiltrante. Es importante distinguir las lesiones metastásicas de los tumores primarios por lo que es importante tener en cuenta algunas características radiológicas propias de las metástasis:

- Lesión única sin afectación de partes blandas o muy pequeña.
- No suelen tener reacción perióstica a no ser que hayan roto la cortical

Las lesiones metastásicas en la columna suelen destruir el pedículo lo que da lugar a la imagen de vertebra tuerta en la proyección AP.





*Imagen 6: Lesión osteolítica en vertebra L1 con desaparición del pedículo derecho dando lugar al signo de la “vertebra tuerta”*

## **Medicina nuclear**

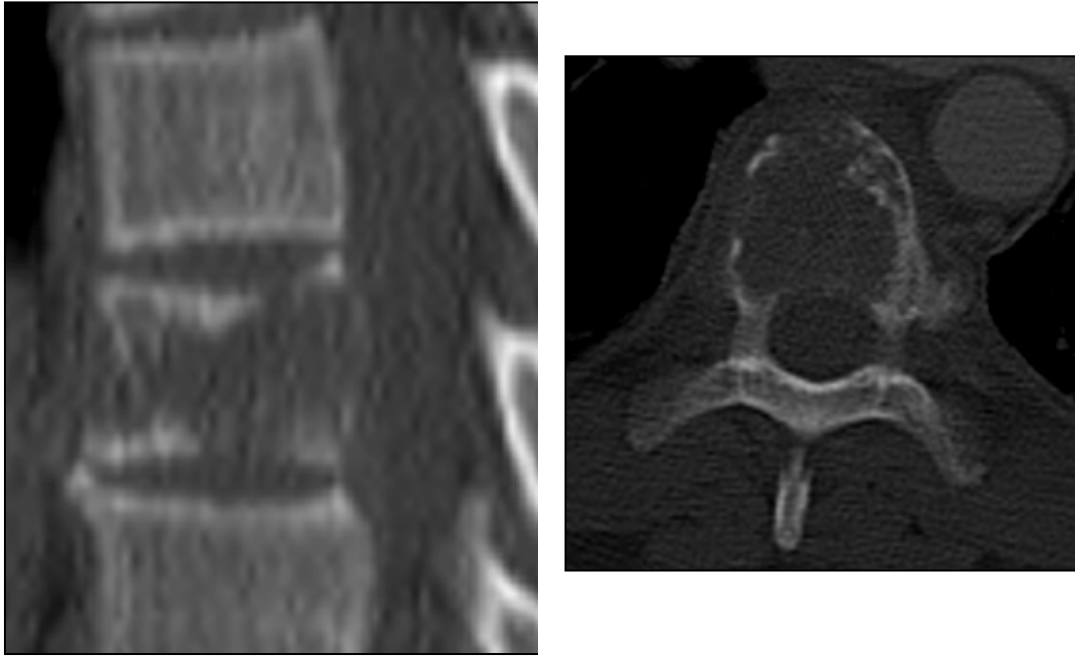
Los estudios mediante gammagrafía ósea o estudios basados en la tomografía emisión de positrones (PET) se realizan como estudio de extensión tumoral. Nos permite una visualización de todo el esqueleto y es capaz de detectar lesiones de hasta 2mm de tamaño. El isótopo más utilizado es el Tecnecio 99 en la gammagrafía ósea. El radiofármaco más utilizado en el PET es la Fluorodesoxiglucosa (18FDG). Son pruebas muy sensibles (93% el PET vs 81% la gammagrafía), el PET puede detectar metástasis antes de que inicien su actividad osteoblástica. (87). La gammagrafía ósea puede dar falsos positivos cuando la actividad osteoblástica está aumentada en algunas patologías benignas.



*Imagen 7: Imagen de gammagrafía ósea con Tecnecio-99 de una paciente con cáncer de mama y dolor en región dorsal y lumbosacra. El estudio mostró afectación metastásica ósea múltiple.*

## **Tomografía computerizada (TC)**

Se utiliza como prueba de extensión tumoral y para definir las características de la lesión tumoral. En el estudio de extensión es útil solicitar un TC torácico y abdomino-pélvico para valorar lesiones metastásicas pulmonares, hepáticas, óseas y ganglionares. En cuanto al estudio de la lesión metastásica vertebral permite definir el grado de alteración ósea de la lesión. Es útil en la planificación prequirúrgica.



*Imagen 8: Imágenes sagital y axial de TC. Paciente afecta de metástasis de Ca. Vejiga con lesión osteolítica en vertebra T8.*

## **Resonancia magnética (RM)**

La resonancia magnética es el método más seguro para evaluar la afectación ósea y la extensión de la metástasis vertebral a partes blandas y su relación con estructuras neurovasculares. La lesión intramedular u ósea se valora mejor en las secuencias T1 mientras que la afectación extra medular donde mejor se valora es en los cortes axiales en secuencia T2. Cada vez se utiliza más la RM de cuerpo completo, que posee una sensibilidad del 91% y una especificidad del 95% para la detección de metástasis óseas y la especificidad aumenta hasta un 96% si se emplea resonancia magnética por difusión (88).



*Imagen 9: Imágenes sagitales en T1, T2 y T2-STIR que muestran afectación metastásica en T10 y T12 en un paciente afecto de cáncer de pulmón.*

### **2.2.5. BIOPSIA**

Es el tercer pilar en el que basar el diagnóstico definitivo de la lesión metastásica tras el diagnóstico clínico y la imagen. La biopsia es necesaria para confirmar la naturaleza de una lesión. Es sobre todo necesaria ante lesiones metastásicas de origen desconocido o en casos de pacientes con diversos tipos de cáncer (89). Hay tres tipos: excisional, incisional y punción biopsia dirigida. Actualmente la punción biopsia guiada por imagen (TC o ecografía) facilita el acceso a la lesión. El diagnóstico histológico de metástasis es sencillo, la presencia de tejido epitelial neoplásico es significativo de metástasis pero no siempre se llega a reconocer el órgano origen(90). Existen marcadores

inmunohistoquímicos específicos de las metástasis como la citoqueratina y el antígeno epitelial de membrana.

## **2.2.6. CLASIFICACIÓN METÁSTASIS VERTEBRALES**

Las clasificaciones de las lesiones tumorales en la columna vertebral tienen un papel fundamental en establecer la planificación y por tanto el mejor manejo de las mismas. Existen clasificaciones basadas en el estado funcional del paciente y la carga tumoral mientras que otras se basan en la extensión anatómica de la afectación de la columna vertebral. A continuación resumimos algunos de los sistemas de clasificación y estadiaje:

### **Sistemas de clasificación anatómicos y de estadiaje oncológico**

#### **Estadiaje de Enneking**

En 1980 Enneking (91) publica el primer sistema de estadiaje de tumores musculo esqueléticos en huesos largos. El estadiaje se realiza según la agresividad del tumor, su estadiaje local y la presencia de metástasis. Describe tres estadios de afectación en los tumores benignos, 4 estadios para los tumores malignos localizados y dos estadios para los tumores de alto grado metastásicos. También define los márgenes adecuados para cada lesión y su nomenclatura: resección intralesional, resección marginal, resección amplia y resección radical.

Este sistema se adapta en 1990 a los tumores vertebrales pero no es utilizable en metástasis. No es una buena clasificación ya que no documenta específicamente la afectación extradural o la compresión medular. No tiene buena correlación con el pronóstico.

## Clasificación de Harrington

Harrington(92) publico en 1988 la clasificación más utilizada de metástasis vertebrales. Es una clasificación simple con 5 grados y se basa en el compromiso neurológico y el grado de inestabilidad de columna.

- I. No hay afectación neurológica
- II. Complicación ósea sin colapso o inestabilidad
- III. Deterioro neurológico en ausencia de afectación ósea
- IV. Colapso vertebral con dolor o inestabilidad sin afectación neurológica
- V. Colapso vertebral con dolor o inestabilidad y afectación neurológica

La cirugía se indicaba en los casos con inestabilidad, presencia de dolor mecánico o de afectación neurológica .

## Clasificación de McLain y Weinstein

En 1990 McLain y Weinstein (93) describen una clasificación de afectación tumoral de la vertebra dividiendo la anatomía vertebral en cuatro zonas y tres niveles concéntricos. El uso de esta clasificación limita su aplicabilidad en el caso de las metástasis ya que prácticamente todas estarían dentro de las categorías 3-4 y esto hace que no sea una clasificación muy discriminatoria.

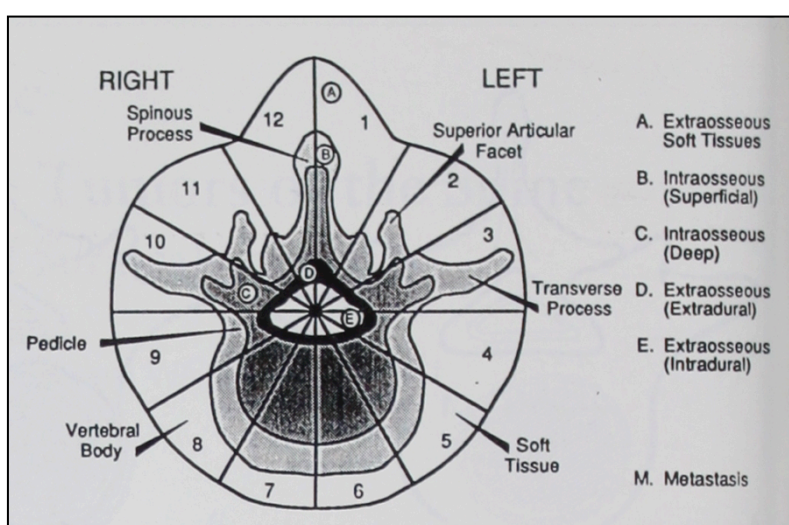
<b>Zona 1</b>	Apófisis espinosa a la pars y la faceta inferior.
<b>Zona 2</b>	Faceta superior, apófisis transversa y pedículo.
<b>Zona 3</b>	Tres cuartas partes anteriores del cuerpo vertebral.
<b>Zona 4</b>	Cuarto posterior del cuerpo vertebral.
<b>Nivel A</b>	Intraóseo.

Nivel B	Extraóseo.
Nivel C	Diseminación distante tumoral.

Tabla 4 : Clasificación de McLain y Weinstein.

## Sistema de clasificación Weinstein-Boriani-Bigiani (WBB)








En 1997 Boriani (94) establece un sistema de estadiaje quirúrgico basado en los previos de Enneking y McLain-Weinstein. Inicialmente pensado para la clasificación de los tumores primarios y su planificación quirúrgica, también es aplicable a las metástasis vertebrales aunque no es tan útil para planificar la cirugía metastásica ya que la resección en bloque no es el objetivo en la mayoría de los casos. Es una clasificación anatómica muy precisa sobre todo en la descripción de la afectación axial del tumor. Realiza una división de la vertebra en zonas horarias centradas en el canal medular. La zona 1 corresponde a la parte izquierda de la apófisis espinosa y lamina, la zona 6 corresponde a una cuña anterior del cuerpo vertebral y la zona 12 corresponde a la parte derecha de la lámina y la apófisis espinosa derecha. Añade los apéndices A-E para indicar la afectación por niveles desde tejidos paraespinales extraóseos (A) a intradural (E).



*Imagen 10 : Esquema representativo de la clasificación WBB. Extraído de Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary bone tumors of the spine. Terminology and surgical staging. Spine. 1997. p. 1036–44.*

## Clasificación de Tomita

En 2001 Tomita (95) publica una clasificación de las lesiones tumorales que las divide en siete categorías en función de si la metastasis esta contenida en la vertebra (intracompartimental), está fuera del hueso (extracompartimental) o si existe afectación múltiple vertebral. Es una clasificación sencilla, fácil de recordar y aplicar. En realidad se trata de una representación de los estadios de progresión tumoral en la vertebra.

Intracompartimental	Extracompartimental	Múltiple
Tipo 1 Cuerpo vertebral 	Tipo 4 extensión epidural 	Tipo 7 
Tipo 2 extensión a pedículo 	Tipo 5 Extensión paravertebral 	
Tipo 3 Extensión Cuerpo-lámina 	Tipo 6 2-3 Vertebras 	

*Tabla 5 : Clasificación de Tomita.*

## Escala de compresión epidural espinal (Bilsky)

Escala de medición de la compresión epidural espinal que sirve como instrumento de indicación de descompresión quirúrgica. Validada por el Spine Oncology Study Group (SOSG) en 2010 (96). Describe seis grados de invasión del canal medular:

2. Grado 0: afectación ósea.
3. Grado 1a: afectación epidural sin deformidad del saco dural.



4. Grado 1b : deformidad saco dural sin infiltración.
5. Grado 1c: deformidad del saco dural con infiltración espinal sin compresión medular (afectación).
6. Grado 2: compresión medular con visibilidad de LCR alrededor.
7. Grado 3: compresión medular sin visibilidad de LCR alrededor.

## **Escala SINS (Spine instability Neoplastic Score)**

El grupo SOSG publica en 2010 (97) una clasificación que sirve de guía para definir el grado de inestabilidad. La inestabilidad se define como la pérdida de integridad espinal como resultado de un proceso neoplásico que está asociado con dolor provocado por movimiento, deformidad sintomática o progresiva y/o compromiso neurológico. La clasificación SINS depende de 6 factores, 5 radiológicos y uno clínico:

- Localización (zona de transición, zona móvil de la columna, zona semi-rígida o zona rígida)
- Tipo de lesión ósea (lítica, mixta, blástica)
- Deformidad radiológica (subluxación-traslación, nueva deformidad en cifosis/escoliosis, alineación normal)
- Presencia de colapso vertebral (>50%, <50%, no colapso pero afectación >50% cuerpo vertebral, ninguno de los anteriores)
- Afectación de elementos posteriores (bilateral, unilateral, ninguno de los anteriores).
- Dolor (sí, ocasional no mecánico, ausencia de dolor)

Cada parámetro se evalúa de 0-3 obteniendo una puntuación entre 0-18. Esta escala clasifica a los pacientes en 3 grupos: 0-6 puntos estabilidad; 7-12 indeterminado; y 13-18 inestable. La escala SINS no fue realizada como una guía terapéutica sino como una herramienta para la comunicación entre profesionales (98). Esta escala carece de significado pronóstico.

## **2.2.7. TRATAMIENTO METÁSTASIS VERTEBRALES**

El objetivo del tratamiento en las metástasis vertebrales puede ser paliativo o curativo. En la gran mayoría de los casos el objetivo es paliativo y busca eliminar el dolor asociado a la lesión o los síntomas neurológicos asociados a ésta. El tratamiento de las metástasis vertebrales es diverso e incluye: quimioterapia, radioterapia, tratamiento analgésico, técnicas de supresión vascular tumoral (embolización) y cirugía. Por tanto el tratamiento de las metástasis en la columna vertebral requiere de un equipo multidisciplinar compuesto por oncólogos, oncólogos radioterapeutas, radiólogos y cirujanos de la columna vertebral (traumatólogos o neurocirujanos).

Las mejoras en los tratamientos quimioterápicos, radioterápicos y terapias hormonales han prolongado los tiempos de supervivencia de los pacientes afectos de cáncer. También ha habido una mejoría en las técnicas quirúrgicas que asociados a las mejoras en los instrumentales quirúrgicos permiten a los cirujanos tratar las metástasis vertebrales más eficazmente que antes. Aunque clásicamente se ha considerado el tratamiento “gold standard” de las metástasis vertebrales dolorosas sin inestabilidad o afectación neurológica la radioterapia, existe evidencia de que las modernas técnicas quirúrgicas que incluyen fijación anterior o posterolateral obtienen mejores resultados que únicamente el tratamiento radioterápico (99) El tratamiento quirúrgico tiene un papel claro en el tratamiento de la inestabilidad, el dolor, la compresión medular, pero no está claro su papel en la mejoría de la esperanza de vida de los pacientes. Es necesaria la aplicación de sistemas para evaluar la esperanza de vida de los pacientes y su situación oncológica para seleccionar la mejor alternativa en cada caso.

El estado funcional de los pacientes puede medirse mediante el estado funcional de Karnofsky (100). Tanto el índice de Karnofsky como el estado neurológico son importantes independientemente de los pronósticos de

supervivencia(69) El grupo de estudio GSTG recomienda el uso del cuestionario EuroQol (EQ5D) para conocer la calidad de vida del paciente prequirúrgica (101)

## 2.2.7.1. ESCALAS DE VALORACIÓN PRONÓSTICA

La predicción del período de supervivencia antes del tratamiento para las metástasis vertebrales es extremadamente importante para la selección del tratamiento más idóneo. Las dos escalas de valoración pronóstica más utilizadas son la escala de Tomita y la escala de Tokuhashi.

### Escala de Tomita

Tomita(95) en 2001 describe una estrategia quirúrgica basada en un sistema de puntuación pronóstica. Se trata de un sistema de valoración pronóstica basado en 3 factores : tasa de crecimiento tumor primario, número de metástasis óseas y metástasis viscerales.

Puntuación	1	2	4
Tumor primario	Lento	Moderado	Rápido
Metástasis óseas	Única	Múltiples	
Metástasis viscerales		Tratable	Intratable

Tabla 6 : Escala de valoración pronóstico de Tomita.

La puntuación total final varía entre 2-10, siendo peor el pronóstico cuanto más alta la puntuación. El tipo de tumor primario es el factor con más peso en el sistema de valoración pronóstico:

- Tumor de crecimiento lento: mama, tiroides, próstata, testículo.
- Tumor de crecimiento moderado: renal, útero, ovario, colorrectal.
- Tumor de crecimiento rápido: pulmón, estómago, esófago, nasofaríngeo, hepatocelular, páncreas, vejiga, melanoma, sarcoma,

mama tipo inflamatorio y renal tipo inflamatorio.

Bauer (102)informó de que este sistema de puntuación carecía de especificidad para una parálisis inminente y no tenía en cuenta las indicaciones de muchos tratamientos conservadores y cirugía paliativa debido al énfasis excesivo en los tratamientos quirúrgicos agresivos.

## Escala de Tokuhashi

En 1990 Tokuhashi (103)(104)publica un sistema de valoración pronóstica basado en 6 parámetros , que fue revisado en 2005. Este sistema valora en cada paciente los siguientes parámetros : tipo primario de tumor, presencia de parálisis, índice de Karnofsky, presencia de metástasis óseas fuera de la columna, metástasis óseas vertebrales y la presencia de metástasis viscerales.

Table 1 Tokuhashi score original (1990) <sup>[1-3]</sup>		Table 2 Revised Tokuhashi score (2005) <sup>[4]</sup>	
Predictive factor	Score (points)	Predictive factor	Score (points)
General condition (KPS)		General condition (KPS)	
Poor (KPS 10%-40%)	0	Poor (KPS 10%-40%)	0
Moderate (KPS 50%-70%)	1	Moderate (KPS 50%-70%)	1
Good (KPS 80%-100%)	2	Good (KPS 80%-100%)	2
Number of extraspinal bone metastases foci		Number of extraspinal bone metastases foci	
≥ 3	0	≥ 3	0
1-2	1	1-2	1
0	2	0	2
Number of metastases in the vertebral body		Number of metastases in the vertebral body	
≥ 3	0	≥ 3	0
2	1	2	1
1	2	1	2
Metastases to the major internal organs		Metastases to the major internal organs	
Unremovable	0	Unremovable	0
Removable	1	Removable	1
No metastases	2	No metastases	2
Primary site of the cancer		Primary site of the cancer	
Lung, stomach	0	Lung, osteosarcoma, stomach, bladder, esophagus, pancreas	0
Kidney, liver, uterus, others, unidentified	1	Liver, gallbladder, unidentified	1
Thyroid, prostate, breast, rectum	2	Others	2
Spinal cord palsy		Kidney, uterus	3
Complete (Frankel A, B)	0	Rectum	4
Incomplete (Frankel C, D)	1	Thyroid, prostate, breast, carcinoid tumor	5
None (Frankel E)	2	Spinal cord palsy	
Total points	Mean survival periods	Complete (Frankel A, B)	0
0-5	≤ 3 mo	Incomplete (Frankel C, D)	1
6-8	≤ 12 mo	None (Frankel E)	2
9-12	≤ 12 mo	Total points	Mean survival periods
		0-8	< 6 mo
		9-11	≥ 6 mo
		12-15	≥ 12 mo

KPS: Karnofsky's performance status.

*Imagen 11: Tablas de la escala de Tokuhashi original y revisada. Extraído de Scoring system for prediction of metastatic spine tumor prognosis.(105)*

La diferencia entre la versión original y la revisada es el peso que se le otorga al tipo primario de tumor. Con esta escala los tiempos de supervivencia se

predicen en función de la puntuación total. En la versión modificada la supervivencia se predice en función de la puntuación de la siguiente manera :  $\leq 6$  meses cuando la puntuación total sea entre 0-8,  $\geq 6$  meses con una puntuación entre 9-11 y  $\geq 1$  año cuando la puntuación sea mayor de 12 puntos.

Tokuhashi (106) revisó prospectivamente una serie de 83 pacientes tratados según su versión revisada. Sus resultados mostraron que la predicción estaba de acuerdo con el período de supervivencia real en el 87,9% de los pacientes. La tasa de concordancia entre los períodos de supervivencia predicha y real difiere según el tipo de lesión primaria, y se ha sugerido que la utilidad de los criterios varía. Yamashita (107) informó de que los períodos de supervivencia pronosticados y reales coincidieron en 67 (79%) de 85 pacientes seguidos durante 1 año o más. Además, informaron de que la puntuación de Tokuhashi fue útil independientemente del tratamiento seleccionado.

Hessler(108) evaluó la supervivencia de 76 pacientes sometidos a cirugía por metástasis espinal de cáncer pulmonar y evidenció que la tasa de concordancia entre el período de supervivencia predicho según la escala de Tokuhashi revisada y el real fue de 67,1%. Uno de los problemas que encontró fue que los criterios no reflejaban las mejoras recientes en los tratamientos. Quraishi en 2013(109) informó tras estudiar 201 pacientes quirúrgicos que la tasa de concordancia con el período de supervivencia real de 66% en todos los pacientes y algo menor al analizar por grupos.

Chen et al (110)comparó el valor pronóstico de diferentes escalas (escala Tokuhashi revisada, la escala de Tomita, la de Bauer y la revisada de van der Linden) en 41 pacientes con metástasis de hepatocarcinoma. La escala revisada de Tokuhashi fue la más práctica y proporcionó el pronóstico más preciso.

### **Otras escalas de valoración pronóstica:**

- **Bauer:** En 1995, Bauer (111) publicó un sistema de puntuación simple para la valoración pronóstica. Estudiaron la supervivencia en 153 casos de

pacientes con metástasis óseas en extremidades y 88 casos de metástasis espinales. Encontraron que la supervivencia al año tenía relación con: la localización del tumor primario, la carga metastásica y la presencia de fractura patológica. La supervivencia era mayor en pacientes con una metástasis ósea única, mientras que empeoraba con la presencia de metástasis viscerales. Observó una relación positiva entre los cinco criterios mostrados en la tabla 7 y la supervivencia al año.

Factor pronóstico positivo	Puntos
Ausencia de metástasis visceral	1
No cáncer de pulmón	1
Tumor primario (mama, riñón, linfoma, mieloma múltiple)	1
Ausencia de fractura patológica	1
Metástasis solitaria esquelética	1

*Tabla7: Escala de Bauer .*

Con este sistema de puntuación predijo que la tasa de supervivencia a 1 año sería 0% cuando la puntuación fuera 0-1 (todos los pacientes mueren a los 6 meses), 25% cuando era 2-3 y 50% cuando era 4-5 . Esta escala fue modificada en 2002.

- **Van der Linden:** En 2005, Van der Linden (112) ideó un sistema de puntuación consistente en 3 ítems: estado de Karnofsky, tipo de lesión primaria (cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata, otros) y la presencia o ausencia de metástasis visceral. Informó que fue eficaz en el 73% de los pacientes.
- **Rades** (113): prepararon varios sistemas de puntuación sobre la base de los datos obtenidos de los pacientes sometidos a radioterapia por compresión de la médula espinal por tumores metastásicos, todos ellos por el análisis de supervivencia de Cox. Los sistemas de puntuación se realizaron basados en cada tipo de cáncer: próstata, mama, de origen

desconocido.

- **Katagiri** (114): es un sistema de puntuación preparado retrospectivamente tras el análisis de 350 casos de metástasis esqueléticas. Lo que lo diferencia de otros sistemas de puntuación es que tiene en cuenta el tratamiento quimioterápico previo y las metástasis óseas incluyen las de todo el esqueleto .

No está claro cuál de los sistemas de puntuación es mejor (105). Ha habido pocos estudios de validación relativos a la precisión pronóstica de los sistemas de puntuación posteriores al sistema de Tokuhashi o Tomita. Todos los sistemas de puntuación pronóstica tienen limitaciones, y no existe un sistema por el cual la tasa de acuerdo entre los períodos de supervivencia prevista y real sea 90% o mayor. Es necesario además tener en cuenta la dificultad de crear herramientas de valoración pronóstica con las continuas mejoras en los tratamientos (medicación antineoplásica y radioterapia) que aumenta la supervivencia del paciente. Es por eso que lo más aconsejable es realizar tratamientos individualizados en función del paciente, estadio oncológico y tipo de tumoración y de los tratamientos disponibles.

## **2.2.7.2. ALGORITMOS TRATAMIENTO METÁSTASIS VERTEBRALES**

### **Algoritmo de Tomita**

Tomita(95) propone un algoritmo basado en la escala de Tokuhashi y la de Tomita para seleccionar a los candidatos a tratamiento quirúrgico y la técnica quirúrgica más adecuada.

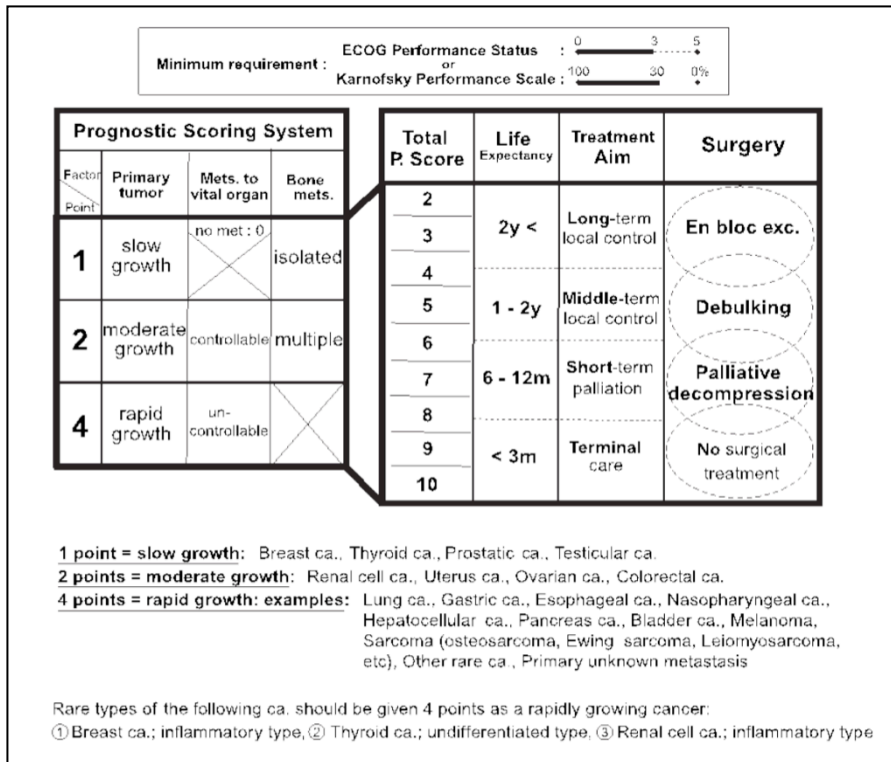


Imagen 12: Algoritmo quirúrgico Tomita.

Para la valoración pronóstica tiene en cuenta : el grado de malignidad, la presencia de metástasis viscerales y la presencia de metástasis óseas. La resección en bloque se recomienda en pacientes con puntuaciones bajas y alta expectativa de vida. Mientras que la resección intralesional o la descompresión paliativa se recomienda en pacientes con una puntuación entre 4-8 y una expectativa de vida entre 6m-2años. Para pacientes con corta expectativa de vida y puntuaciones altas a partir de 7 recomienda el tratamiento no quirúrgico o la descompresión paliativa.



## Algoritmo de Gasbarrini

Gasbarrini (115) en 2004 publica un algoritmo de tratamiento de las metástasis vertebrales que evalúa el estado general del paciente y después parámetros específicos de la metástasis. La indicación quirúrgica debe considerar: esperanza de vida, necesidad de mejorar función, necesidad de mitigar dolor, control local de la lesión y posibilidad de realizar un tratamiento adyuvante.

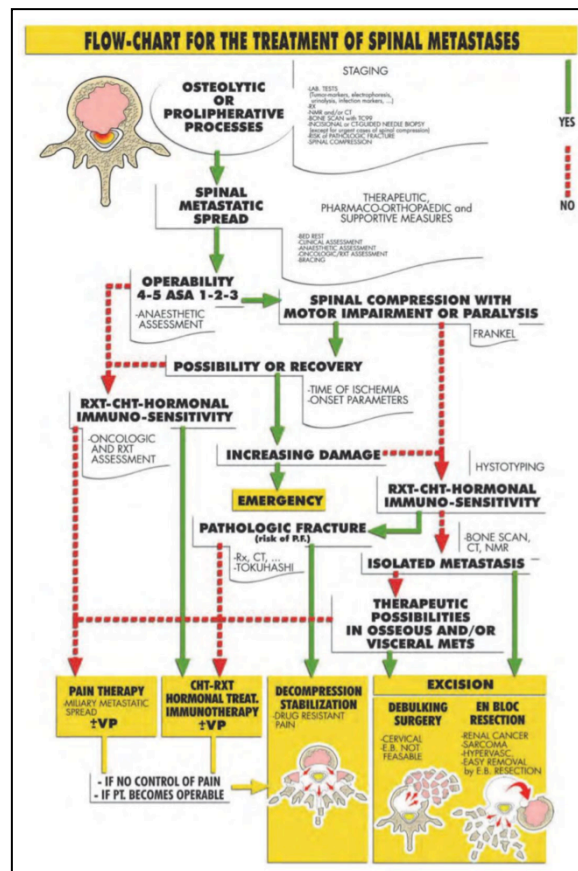


Imagen 13: Algoritmo decisión en metástasis vertebrales de Gasbarrini.

## Algoritmo toma decisiones NOMS

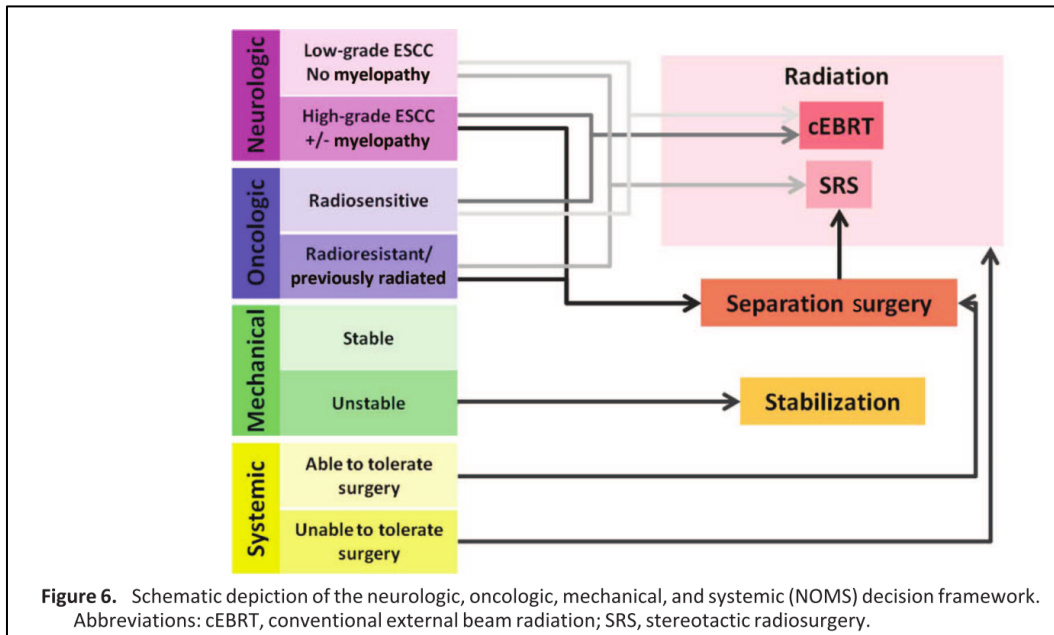
El Hospital Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ha desarrollado un algoritmo de decisión para la enfermedad metastásica vertebral denominado NOMS (116). Incorpora cuatro evaluaciones fundamentales: neurológica, oncológica, inestabilidad mecánica y enfermedad sistémica. Las consideraciones neurológicas se refieren al grado de compromiso del canal medular e incluyen

una evaluación radiográfica del grado de compresión de la médula espinal. La consideración oncológica es la respuesta de un tumor a los tratamientos actualmente disponibles. Los tumores se consideran radiosensibles o radorresistentes basados en su respuesta a la radioterapia de haz externo. La inestabilidad mecánica representa una indicación independiente para la estabilización quirúrgica o el refuerzo percutáneo con cemento. Por último todas las decisiones de tratamiento se basan en la capacidad del paciente para tolerar la intervención propuesta sobre la base de la afectación sistémica. La evaluación de la enfermedad sistémica determina la proporción y es dependiente de la diseminación, de las comorbilidades médicas y de la histología tumoral, independientemente del grado de compresión medular y de la radiosensibilidad del tumor. La tabla 8 y la imagen 14 resumen el algoritmo de toma de decisiones.

Neurologic	Oncologic	Mechanical	Systemic	Decision
Low-grade ESCC + no myelopathy	Radiosensitive	Stable		cEBRT
	Radiosensitive	Unstable		Stabilization followed by cEBRT
	Radioresistant	Stable		SRS
	Radioresistant	Unstable		Stabilization followed by SRS
High-grade ESCC ± myelopathy	Radiosensitive	Stable		cEBRT
	Radiosensitive	Unstable		Stabilization followed by cEBRT
	Radioresistant	Stable	Able to tolerate surgery	Decompression/stabilization followed by SRS
	Radioresistant	Stable	Unable to tolerate surgery	cEBRT
	Radioresistant	Unstable	Able to tolerate surgery	Decompression/stabilization followed by SRS
	Radioresistant	Unstable	Unable to tolerate surgery	Stabilization followed by cEBRT

Low-grade ESCC is defined as grade 0 or 1 on Spine Oncology Study Group scoring system [5]. High-grade ESCC is defined as grade 2 or 3 on the ESCC scale [5]. Stabilization options include percutaneous cement augmentation, percutaneous pedicle screw instrumentation, and open instrumentation. For patients with significant systemic comorbidities that affect the ability to tolerate open surgery, stabilization may be limited to cement augmentation and/or percutaneous screw augmentation.  
Abbreviations: cEBRT, conventional external beam radiation; ESCC, epidural spinal cord compression; NOMS, neurologic, oncologic, mechanical, and systemic; SRS, stereotactic radiosurgery.

*Tabla 8: Algoritmo NOMS.*



*Imagen 14 : Algoritmo NOMS.*

### 2.2.7.3. TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS VERTEBRALES

#### Tratamiento farmacológico

#### Bifosfonatos

Los bifosfonatos son capaces de unirse a la matriz ósea mineralizada en áreas de alto recambio óseo e inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos. El ácido zoledrónico o zoledronato es un bifosfonato de tercera generación y es el más efectivo en la prevención de complicaciones esqueléticas secundarias a neoplasias (síndrome de compresión medular, hipercalcemia, dolor, fractura patológica) . Su dosis es de 4 mg intravenoso durante 15 minutos cada 3 o 4 semanas. Se recomienda su inicio con el diagnóstico de la metástasis y mantener el tratamiento durante la enfermedad indefinidamente.(117) Su

principal efecto adverso es la nefrotoxicidad por lo que es necesario monitorizar la función renal.

El ácido zoledrónico disminuye las complicaciones esqueléticas en pacientes con cáncer de mama con lesiones osteolíticas frente a pamidronato. También aumenta el tiempo de aparición con el tratamiento con ácido zoledrónico. (118) El “*Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group*” (119) presentaron un metanálisis compuesto de datos de pacientes individuales derivados de ensayos aleatorizados de bisfosfonato adyuvante en el cáncer de mama realizado. En las mujeres posmenopáusicas, hubo una disminución significativa a los 10 años para la recidiva ósea y para la mortalidad por cáncer de mama con el tratamiento adyuvante de bisfosfonatos .

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (120) en pacientes con metástasis por cáncer de próstata resistente a la castración una dosis de 4mg de zoledronato disminuyó la aparición de complicaciones esqueléticas y aumentó la mediana del tiempo hasta la primera complicación. Sin embargo, no está aprobado para pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata sensible a la castración.

## **Denosumab**

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 que se une a RANKL, con alta afinidad y especificidad, e inhibe la formación, función y supervivencia de osteoclastos activados, y por tanto la destrucción ósea y crecimiento tumoral. Se recomienda administrar Denosumab en una dosis de 120 mg en una sola inyección subcutánea una vez cada 4 semanas tomando suplementos de calcio y vitamina D.

Un estudio de fase III comparó denosumab con ácido zoledrónico en pacientes con metástasis óseas de cáncer de mama (121). Denosumab retrasó significativamente el tiempo hasta la primera complicación esquelética en comparación con zoledrónico en un 18%. La reducción del riesgo entre la

primera y subsiguientes complicaciones también favoreció el denosumab. La incidencia global de eventos adversos fue similar entre los dos grupos.

Se comparó el denosumab (120 mg sc) con 4 mg de ácido iv zoledrónico en un estudio doble ciego, controlado con placebo de fase III en 1901 pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata resistente a castración. El tiempo hasta la primera complicación esquelética fue de 20,7 meses en el grupo denosumab frente a 17,1 meses en el grupo zolendronato (122).

Un ensayo clínico aleatorizado que comparó zolendronato con denosumab mostró que el tiempo de aparición de complicaciones esqueléticas fue mayor con denosumab que con zolendronato. Se demostró la no inferioridad de denosumab frente a zolendronato (123).

## **Radioterapia**

### **Radioterapia de haz externo**

La radioterapia es el tratamiento de elección para la paliación del dolor localizado del hueso. Es eficaz en la mayoría de los pacientes, aunque puede ocurrir un empeoramiento transitorio del dolor en algunos casos (30-40%), típicamente en los primeros días después del tratamiento, pero suele durar 1 o 2 días (124). La dexametasona puede reducir la frecuencia de la inflamación del dolor. Los tumores radiosensibles como el linfoma, leucemia o mieloma múltiple tienen respuestas espectaculares a la radioterapia obviando la necesidad de tratamiento quirúrgico o reduciendo el tamaño tumoral para facilitar su posterior resección quirúrgica. Múltiples ensayos prospectivos aleatorios han demostrado alivio del dolor para el esquema de dosificación : 30 Gy en diez fracciones, 24 Gy en seis fracciones, 20 Gy en cinco fracciones, y una única fracción de 8 Gy para pacientes con metástasis óseas dolorosas no previamente irradiadas (125). Se ha demostrado que la radioterapia de una sola fracción con 8 Gy es tan efectiva para el alivio del dolor como los regímenes de fracciones múltiples. Aunque el

dolor recurrente en la región irradiada es más frecuente después de la radioterapia de una sola fracción (126). La re-irradiación puede ser necesaria para los pacientes si el tratamiento falla o hay una recaída posterior después de una respuesta inicial.

## **Radioterapia estereotáxica**

En casos seleccionados con metástasis esquelética de pequeño volumen, carga limitada de tumor metastático y buen estado funcional, la radioterapia estereotáxica es un modo de administrar un tratamiento radical. Los resultados publicados en la actualidad sugieren que se puede utilizar una radioterapia estereotáxica de una sola fracción de hasta 20 Gy para el alivio del dolor óseo agudo, incluso para los tipos de tumores radio resistentes, como el melanoma y el carcinoma de células renales. El programa de dosis óptima para tipos específicos de tumor no se conoce(127). Dos pequeñas series informaron de buenos resultados en pacientes previamente irradiados con metástasis vertebrales (128,129).

## **Radioterapia con partículas pesadas**

La radioterapia con partículas pesadas o terapia con protones o iones de carbono es una alternativa a la radioterapia convencional. Se utiliza desde hace medio siglo. Se diferencia de la radioterapia convencional en que la dosis de radiación se concentra en una zona muy limitada dentro del cuerpo en el tumor sin afectar a los tejidos circundantes ni a la superficie, efecto conocido como pico de Bragg (130). Existe muy poca evidencia de la eficacia del tratamiento de terapia con protones en metástasis vertebrales, su principal ventaja frente a la radioterapia es la concentración de la dosis en el tumor con menor daño colateral a estructuras vecinas (131). Un estudio multicéntrico japonés ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de los sarcomas óseos de base de cráneo y columna (132).

## 2.2.7.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El objetivo de la cirugía de las metástasis vertebrales es fundamentalmente paliativo. La cirugía está indicada ante un dolor de intensidad creciente incontrolable con otros métodos, un déficit neurológico agudo, completo, de instauración rápida y cuando la destrucción ósea provoca una inestabilidad segmentaria de la columna vertebral. Debe evitarse la cirugía para metástasis de tumores radiosensibles como el mieloma múltiple, el linfoma maligno y la leucemia(126). Varios autores no recomiendan la cirugía en los casos en que pasen  $\geq 48$  h desde la parálisis completa o cuando el pronóstico de vida sea menor de 6 meses(99).

El papel de la cirugía ha variado en las últimas décadas. Históricamente, los pacientes fueron sometidos a descompresión no instrumentada y resección tumoral. Sin embargo, la comparación de la cirugía sin instrumentación con el tratamiento radioterápico no mostró diferencias en los resultados a principio de la década de los 80 (133). Así, la radiación se convirtió en un tratamiento estándar en todos los pacientes con metástasis espinales, reservándose la cirugía en raras ocasiones. La evolución y la popularización de la instrumentación espinal han vuelto a llevar la cirugía a la vanguardia de las opciones de tratamiento.

A mediados de los 80 comenzó una "nueva era" en el manejo quirúrgico de esta enfermedad. Aplicando enfoques quirúrgicos proporcionales a la localización y extensión de la enfermedad, los objetivos de la cirugía actual son aliviar circunferencialmente la médula espinal de compresión (de tumor, fragmentos óseos o ambos), realizar una resección citorreductora para prevenir la recurrencia local y reconstruir y estabilizar inmediatamente la columna vertebral con dispositivos de estabilización interna. Las técnicas quirúrgicas varían desde la descompresión simple hasta la resección en bloque y fijación de la columna.

Dependiendo de la localización del tumor y del objetivo de la operación, se puede utilizar un abordaje anterior, posterior, lateral, o una combinación de los mismos. La mayoría de los tumores invaden el cuerpo vertebral, por lo tanto, el

abordaje anterior puede representar a menudo la vía más directa a la lesión. El acceso a la unión craneocervical puede lograrse con un abordaje transoral o transmandibular. Sin embargo, estos abordajes tienen un alto riesgo de morbilidad y rara vez se utilizan. El acceso anterior a los niveles de T1 a T4 es complicado por los grandes vasos y los órganos mediastínicos (134) Sin embargo, cuando sea necesario, se puede realizar una manubriotomía o esternotomía para acceder a la región torácica superior. T5 a L1 en general se puede acceder a través de una toracotomía, y en L2 a L5 se puede acceder a través de un abordaje retroperitoneal. Hay que tener en cuenta que con frecuencia, los pacientes con cáncer han tenido radioterapia previa o cirugía en el cuello, el tórax o las cavidades abdominales y las metástasis pulmonares o abdominales pueden interrumpir los planos tisulares normales y complicar los abordajes anteriores.

El abordaje posterior de la columna vertebral permite el acceso directo a la médula espinal, evitando la extensa resección ósea generalmente requerida con abordajes anteriores (135). Además, las raíces nerviosas T3 a T12 generalmente pueden sacrificarse sin morbilidad significativa, facilitando el acceso transpedicular a los elementos anteriores. La mayoría de los cirujanos de columna tienen mayor familiaridad con el abordaje posterior de la columna vertebral y, por lo tanto, el abordaje posterior representa la ruta más comúnmente utilizada para la descompresión y estabilización espinal.

Los pacientes con metástasis solitarias con histología favorable (renal, tiroides o algún tipo de cáncer mama), con una esperanza de vida mayor y por tanto que necesitan mantener una mayor calidad de vida pueden ser tratados mediante resecciones en bloque. La corporectomía o espondilectomía total ha sido descrita por Roy-Camille(136), Stener(137), Sundaresan (138) y Boriani(139). Pero la técnica *total en bloc spondilectomy* de Tomita(140) es una de las que más se ha popularizado para el manejo de las lesiones tumorales incluidas las metástasis. Es un procedimiento de alta complejidad técnico-quirúrgica. Se puede realizar mediante abordaje posterior único, doble abordaje anterior-posterior. Es una técnica en dos pasos: laminectomía en bloque seguida de resección del cuerpo



vertebral con un margen amplio y la reconstrucción de la columna anterior con una prótesis vertebral.

Existen varios sistemas de instrumentación para la reconstrucción. Los sistemas de estabilización posterior modernos generalmente implican la instrumentación de pedículos multinivel usando sistemas de tornillo poliaxiales de titanio. El soporte ventral se logra usando injerto óseo; una variedad de jaulas que pueden estar compuestas de cemento, de titanio o polietileno (PEEK); o polimetilmetacrilato (PMMA) sin que exista evidencia de cuál es el mejor método de reconstrucción (141).

Las complicaciones pueden ocurrir hasta en un 25% de los pacientes que se someten a cirugía por metástasis vertebrales. Las más comunes son la infección o problemas de cicatrización de la herida quirúrgica. Existen tres factores de riesgo mayor en cuanto a complicaciones: edad mayor de 65 años, paraparesia y la utilización previa de radioterapia y/o quimioterapia(69).

La evidencia es muy pobre para ayudarnos en la toma de decisiones acerca de que tipo de tratamiento quirúrgico es mejor. Klimo (142) realizó un metanálisis (que incluyó estudios no controlados con estudios poblacionales) de cirugía *versus* radioterapia convencional para el tratamiento de metástasis vertebrales. De sus resultados concluían que todos los pacientes con enfermedad espinal metastásica recientemente diagnosticada debían ser cuidadosamente evaluados para la cirugía como modalidad de tratamiento primario. La función ambulatoria parecía conservarse y recuperarse a mayor velocidad con la cirugía que con la radiación. También parecía que la cirugía es superior para aliviar el dolor y recuperar la función del esfínter. Sin embargo, la decisión de realizar cirugía debe ser tomada teniendo en cuenta que existen una morbilidad y una mortalidad significativas. La selección del paciente es de suma importancia.

Patchell (99) realizó un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que incluía pacientes con diagnóstico de una metástasis única vertebral con al menos un signo neurológico (incluían dolor). Excluyeron pacientes con metástasis de origen hematológico o parapléjicos de más de 48 horas. Un grupo recibió radioterapia

(10 fracciones 30 Gy) y otro grupo tratamiento quirúrgico mediante descompresión circunferencial de la médula (individualizando la técnica quirúrgica y sistema de fijación a cada caso) y radioterapia 14 días después de la intervención. El ensayo se paró antes de tiempo debido a que el grupo quirúrgico presentaba mejores resultados en cuanto a la capacidad de andar que el de radioterapia. Las necesidades de corticoides y de analgésicos fueron menores en el grupo quirúrgico. Este estudio tuvo efecto significativo aumentando el número de cirugías que se realizan en casos de metástasis vertebrales (143).

La combinación de cirugía y radioterapia es el estándar de tratamiento de la compresión medular por metástasis vertebral. Kim (144) realizó un revisión sistemática de 33 estudios con 2.495 pacientes con compresión medular por metástasis y encontró que entre los pacientes no ambulatorios, el 64% fueron capaces de ambular tras la cirugía más radioterapia. Los pacientes con deficiencias neurológicas progresivas e incompletas y la compresión de la médula espinal causada por hueso solo (en lugar de tumor) tienen más probabilidades de beneficiarse de la cirugía. Por el contrario, los síntomas neurológicos rápidamente progresivos o los déficits completos que duran más de 12 horas tiene una baja probabilidad de recuperación significativa.

## **Vertebroplastia y cifoplastia**

El auge de la vertebroplastia y la cifoplastia las han convertido en parte de los tratamientos más utilizados en la oncología de la columna para el tratamiento del dolor mecánico axial. La vertebroplastia es una técnica percutánea donde el cemento de polimetilmetacrilato radiopaco se inyecta bajo control fluoroscópico, mientras que la cifoplastia implica el inflado inicial de un globo dentro del cuerpo vertebral antes de la inyección de polimetilmetacrilato. Estos procedimientos tienen además la ventaja de que permiten la realización de biopsias vertebrales durante estos si la etiología de la afección vertebral no está clara.

El cemento refuerza y estabiliza las fracturas (145). También puede tener actividad antitumoral como resultado de la citotoxicidad y el efecto térmico. Estudios *in vitro* han demostrado que la salida de monómero durante la

polimerización (146) es citotóxico frente a monocitos, granulocitos y células endoteliales (147). Además la salida de radicales libres puede inducir alteraciones en células óseas como se ha demostrado en cultivos de osteoblastos(148) . Asimismo la temperatura alcanzada durante la polimerización es suficiente para causar necrosis térmica de tejido óseo y tejido nervioso intraóseo (19).

La vertebroplastia y la cifoplastia se reservan para pacientes con fracturas vertebrales sintomáticas sin afectación epidural o retropulsión de fragmentos óseos en canal medular. El efecto terapéutico no se correlaciona con el volumen de cemento, se recomienda que sólo se utilice la cantidad mínima necesaria (149).

Una revisión sistemática reciente realizada por el *Health Quality Ontario* revisó la evidencia para evaluar la seguridad y efectividad de la vertebroplastia y cifoplastia en pacientes con cáncer (150). Es el estudio más completo realizado hasta ahora.

Identificaron 3.391 citas, de las cuales 111 cumplían criterios de inclusión (4.235 pacientes): evaluando la efectividad de la vertebroplastia (78 trabajos, 2.545 pacientes) o cifoplastia (33 trabajos, 1.690 pacientes). Los estudios sobre vertebroplastia y cifoplastia incluyeron tratamiento para metástasis espinales dolorosas de diversas poblaciones de cánceres primarios metastáticos, mieloma múltiple y hemangiomas. También estudiaron trabajos relativos a fracturas de alto riesgo causadas por la extensión de las lesiones de los tumores vertebrales, la invasión o la afectación de la médula espinal o su ubicación en la columna vertebral, más cerca de las estructuras vasculares y neurológicas críticas. Varios trabajos incluyeron ambos procedimientos en su estudio. Los estudios no fueron diseñados o pensados para comparar los procedimientos. La elección del procedimiento fue usualmente clínica basada en las características de la fractura espinal, los riesgos percibidos, la intención del tratamiento o la experiencia del operador.

Concluyeron que:

- Tanto la vertebroplastia como la cifoplastia redujeron rápidamente los niveles de intensidad del dolor en pacientes con cáncer con fracturas vertebrales que eran refractarias a la atención conservadora, generalmente reposo en cama y opioides.
- Los procedimientos también disminuyeron la necesidad de analgésicos, particularmente opioides.
- También disminuyeron significativamente las discapacidades funcionales relacionadas con dolor de espalda o cuello. Estas mejoras paliativas fueron consistentes a través de los diversos tipos de cáncer y fracturas vertebrales que se investigaron.
- Las mejoras de la altura vertebral y los ángulos cifóticos que ocurrieron después de la cifoplastia fueron variables, limitados por el nivel y ubicación de la fractura y fueron potencialmente sólo a corto plazo. El significado clínico de estas mejoras, incluso cuando se logran, para los pacientes con cáncer con etapas avanzadas de la enfermedad es incierto.
- Hay una gran cantidad de estudios observacionales tanto para la vertebroplastia como para la cifoplastia para las fracturas espinales relacionadas con el cáncer, pero sólo un pequeño número de ensayos clínicos aleatorizados que comparan el refuerzo vertebral con el manejo conservador o con diferentes métodos de control local adyuvante del tumor.
- La gestión integral de las fracturas relacionadas con el cáncer a menudo requería intervenciones complementarias para el control local de la afectación de la masa tumoral vertebral. Cuando las fracturas vertebrales se asociaron con una masa tumoral significativa, se realizaron procedimientos adyuvantes (generalmente ablación por radiofrecuencia), y éstos ocurrieron con más frecuencia con vertebroplastia que con cifoplastia. La radioterapia paliativa también se empleó con frecuencia en esta población de pacientes, pero su uso, antes o después del refuerzo vertebral, generalmente no se informó sistemáticamente en estudios clínicos que evaluaron intervenciones de

aumento vertebral. En este momento, no hay pruebas suficientes para determinar los métodos adecuados de procedimientos adyuvantes o su secuenciación con intervenciones de refuerzo vertebral para el manejo óptimo de la fractura y el control local del tumor.

- Tanto la vertebroplastia como la cifoplastia se asociaron con un perfil de seguridad de bajo riesgo. Las complicaciones mayores raramente ocurrieron en ninguna de las poblaciones de cáncer estudiadas : 1,6% en mieloma múltiple: cinco embolias pulmonares asintomáticas, una infección espinal y una coagulopatía intravascular diseminada inmediatamente después de la vertebroplastia.; 2,8% en vertebroplastia metástasis: cinco embolias pulmonares asintomáticas, un hematoma que requirió cirugía, 2 fugas de cemento intracanal, resultando en compresión nerviosa, tres pacientes con déficits neurológicos y un paciente con síndrome de cauda equina, 2 embolias pulmonares y dos casos de disnea sin embolias pulmonares aparentes; y 6,9% en cifoplastia: 11 complicaciones cardíacas, 1 trombosis venosa profunda y 6 fracturas sobre nivel adyacente.
- El evento adverso más frecuente fue la fuga de cemento óseo, que con frecuencia se presentó con ambos procedimientos y en la mayoría de los casos fue asintomática: 13% a 84% en vertebroplastia y 4% a 26% en cifoplastia de vertebras tratadas por mieloma múltiple, 22% a 70% con vertebroplastia y 9% a 14% con cifoplastia de vertebras tratadas por metástasis.

Las complicaciones de las técnicas de vertebroplastia/cifoplastia en el tratamiento de las metástasis vertebrales son muy similares a las que se producen en el tratamiento de fracturas osteoporóticas. Según los resultados de la revisión comentada anteriormente las técnicas de refuerzo vertebral con cemento tienen un bajo riesgo según los estudios publicados. Pero hay complicaciones que pueden darse y que no ocurren en el tratamiento de las fracturas no relacionadas con metástasis. Una posible complicación que puede estar infraestimada es la aparición de recidivas locales por diseminación de la metástasis en el recorrido de la cánula de vertebroplastia, sólo ha sido informada

en el trabajo de Chen (151). Otra posible complicación es la extravasación tumoral tras el procedimiento. Cruz (152) publica dos casos de extravasación de tumores después de cifoplastia, que se basan en un patrón de crecimiento tumoral rápido inusual observado en los tejidos adyacentes. Postulan que al aumentar la presión interna del cuerpo vertebral y romper los tejidos durante el inflado con balón y la aplicación de cemento, un tumor de tejido blando puede ser forzado más allá de los límites óseos vertebrales a través de defectos corticales patológicos.

Una ventaja reseñable de la vertebroplastia es que puede verse reforzada con otros tratamientos para mejorar el control de las metástasis: ablación por radiofrecuencia (153), braquiterapia con semillas de radioisótopos <sup>125</sup>I implantadas (154) o radioterapia post-vertebroplastia (155).

## **Ablación por radiofrecuencia**

La ablación por radiofrecuencia (RFA) se utiliza para tratar tumores por calentamiento, la RFA es una medida para aliviar el dolor de la metástasis ósea. La RFA se utiliza para tratar a pacientes resistentes o que no responden a la radioterapia (149).

También se puede realizar un refuerzo con cemento al mismo tiempo que la ablación a través de la misma vía de acceso percutánea con un riesgo aumentado mínimo y sin aumento en la duración de la recuperación. En la serie de casos de Anchala (153), se realizó una vertebroplastia después del 96% (92 de 96) de RFA espinal sin extravasación sintomática del cemento, y dos de los cuatro vértebras no reforzadas se fracturaron 3 y 12 meses después de la ablación.

Un estudio posterior aleatorizado realizado en pacientes afectados de mieloma múltiple mostró que el descenso de la VAS entre vertebroplastia o vertebroplastia más RFA era el mismo (156). Concluyó que el uso de la RFA supone tiempo y costes que no aportan un beneficio claro en pacientes tratados mediante vertebroplastia.

## **Embolización tumoral**

La embolización tumoral es una técnica frecuentemente utilizada en el tratamiento de los tumores vertebrales. Normalmente se utiliza de forma intra-arterial. Su principal utilidad es como adyuvante previo a la cirugía para disminuir el sangrado en la resección de tumores hipervascularizados. Pero también puede utilizarse como método paliativo para control del dolor (149).

## **2.3. CEMENTO ÓSEO**

Cuando utilizamos la expresión cemento óseo en la gran mayoría de los casos estamos hablando de cemento acrílico o polimetilmetacrilato (PMMA).

### **2.3.1. POLIMETILMETACRILATO (PMMA)**

#### **2.3.1.1. HISTORIA**

El PMMA es una resina acrílica, un polímero formado mediante polimerización vinílica de radicales libres a partir del monómero metacrilato de metilo. Se utiliza en el ámbito de la cirugía Ortopédica y Traumatología desde los años 60 (157) Sus principales usos son el anclaje de implantes protésicos, el relleno de cavidades en casos de tumores o lesiones óseas y como tratamiento de algunas fracturas.

A finales del siglo 19 se creó el primer ácido acrílico, se descubrió la fórmula del ácido metil acrílico y su reacción con metanol que resultó en la creación de un éter de metil-metacrilato y posteriormente el proceso de polimerización que convierte este último en polimetacrilato de metilo naciendo así el polimetilmetacrilato. Los trabajos pioneros con PMMA se acreditan al químico alemán Dr. Otto Rohm. Pero oficialmente el polimetacrilato de metilo fue descubierto por investigadores de la empresa británica Imperial Chemical Industries. En 1933 Rohm patentó el producto PMMA con el nombre de Plexiglas®, un plástico transparente producto del intento de realizar vidrio de seguridad mediante la polimerización de metacrilato entre dos capas de vidrio (158). En 1936 la compañía Kulzer (patente DRP737058) descubrió la posibilidad de crear una pasta mezclando una base de PMMA en polvo con un monómero en estado líquido que se solidifica con el añadido de peróxido de benzoilo como catalizador y calentando la mezcla en un molde de piedra (159). En 1943 la



compañía Degusa and Kulzer desarrollaron el primer cemento con fraguado en frío.

El primer uso clínico del PMMA fue en el intento de cerrar defectos óseos craneales en un trabajo experimental en monos en 1938 (160). Cuando estos experimentos se dieron a conocer, cirujanos utilizaron el polímero Palacon 65 fraguado por calor para cerrar defectos craneales en humanos. Moldeaban sobre el defecto placas previamente moldeadas en el laboratorio.

Más adelante los químicos descubrieron que la polimerización se podía realizar temperatura ambiente al añadir a la mezcla un iniciador como las aminas terciarias. Con los buenos resultados obtenidos se inició un protocolo de producción de cemento óseo en 1943 que sigue siendo válido hoy en día.

El inicio del uso de PMMA como cemento óseo en el campo de la ortopedia se le reconoce al Dr. John Charnley cuyos primeros resultados (161) establecieron las bases para el desarrollo de los actuales usos del cemento óseo. Previamente otros autores habían utilizado el PMMA. Los hermanos Judet publicaron en 1950 su experiencia pionera en el uso de una prótesis de cabeza de fémur realizada en metilmetacrilato en una artroplastia de cadera (162). Estas prótesis sufrieron cantidad de complicaciones como fractura del implante, granulomas por desgaste del mismo e importantes fallos mecánicos. Por otro lado Sven Kiaer (163) y Edward J. Haboush (164) también publicaron trabajos en los que usaron PMMA como cemento en implantes femorales en 1953. Pero el trabajo más conocido fue el publicado en 1958 por Sir John Charnley que describió su técnica quirúrgica utilizando PMMA auto-polimerizado que utilizaban los dentistas para anclar una prótesis metálica, llamó entonces al material empleado “cemento óseo con base acrílica”. Según el trabajo del Dr. Charnley de la mezcla del polímero en polvo con el monómero líquido se obtenía una masa que se endurece tras una reacción exotérmica. Esta masa se utiliza como “relleno” entre el hueso y la prótesis de manera que amplía la zona de contacto entre ambos permitiendo una mejor transferencia de cargas. Lo que marcó la diferencia entre Charnley y sus predecesores fue la investigación previa al desarrollo de la técnica. Charnley trasladó a quirófano sus estudios experimentales de laboratorio basados en la

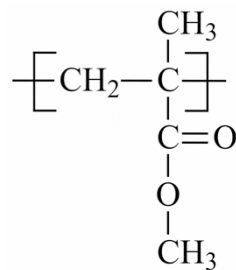
biomecánica, biología y patología. Esta técnica revolucionó la cirugía de la artroplastia de cadera (157).

## 2.3.1.2. COMPOSICIÓN QUÍMICA

Aunque existen múltiples presentaciones de los cementos acrílicos, la gran mayoría consisten en un sistema de doble componente. Todas contienen dos partes principales: una parte sólida en polvo y otra líquida .

### VI. Componentes sólidos en polvo

Los componentes principales en polvo son el polímero de metacrilato (MA) y el copolímero de metacrilato de metilo.



*Imagen 15 : Representación química del polimetilmetacrilato cuya fórmula química es:  $[\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CO}_2\text{C})]$*

Además contiene peróxido de benzoilo (PBO) que es un activador de la polimerización cuya fórmula química es  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})_2\text{O}_2]$ . Es también llamado el iniciador de la polimerización. También contiene dióxido de zirconio ( $\text{ZrO}_2$ ) y sulfato de bario ( $\text{BaSO}_4$ ) para proporcionar radio-opacidad al cemento y hacerlo visible a los rayos X. El dióxido de zirconio es cien veces menos soluble que el sulfato de bario lo que hace que tenga menos efectos sobre las propiedades mecánicas del cemento (165). Según la preparación puede contener otros componentes como copolímeros de estireno, butil-metacrilato y otros iniciadores como tri-n-butil borano (166). También en el caso de asociar antibióticos estos están incluidos en el componente sólido . En la reacción de polimerización sólo

intervendrán el polímero y el peróxido de benzoilo. El polvo se presenta en una bolsa de plástico o papel o en una botella de cristal.

## VII. Componente líquido

El metilmetacrilato (MMA) ( $C_5H_8O_2$ ) es la principal sustancia que forma el componente líquido, constituyendo el 97-99% de la masa líquida total con una densidad de  $1,18g/cm^3$ . MMA es un líquido claro, incoloro, inflamable y con un fuerte olor. El MMA es un éster de ácido metacrílico con un doble enlace polimerizable. El segundo componente es una amina aromática N-dimetil-pa-toluidina (DmpT) ( $CH_3C_6H_4N(CH_3)_2$ ). Esta amina actúa como un acelerador esencial en la reacción de polimerización necesaria para que se forme el cemento (167). Pero para que este proceso no ocurra de manera prematura durante el almacenaje se añade a componente líquido un inhibidor el éter de metílico de hidroquinona(EMHQ). Algunos cementos contienen un colorante, clorofila, para teñir el cemento de verde. La presentación del componente líquido es una ampolla rellena bajo condiciones asépticas.

Sólido=Polvo	Líquido
I. Polímero: Polimetilmetacrilato (PMMA), copolímero	I. Monómero: metilmetacrilato
II. Iniciador: Peróxido de benzoilo	II. Acelerador: N-dimetil-pa-toluidina
III. Opacificante: sulfato bario/zirconio	III. Estabilizador: Hidroquinina
IV: Otros componentes: antibióticos	

*Tabla 9 : Resumen composición cemento óseo.*

La mayoría de las presentaciones de PMMA poseen una relación polímero/monómero de 2:1. Cambios en la relación determinan cambios en las características del cemento. A mayor cantidad de polvo o menor de líquido puede haber un aumento en la viscosidad del cemento. Mientras que una mayor cantidad de líquido que de polvo puede dar lugar a una mayor tiempo de

fraguado con mayor liberación de radicales libres y de monómero a los tejidos circundantes (168).

### 2.3.1.3. POLIMERIZACIÓN DEL PMMA

La unión de los componentes sólido y líquido inicia dos procesos diferentes: el proceso físico de formación del cemento y el proceso químico responsable de la solidificación del cemento. (166)

Al mezclar el polvo con el líquido se produce un fluido más o menos viscoso o lechada. Los procesos de hinchazón-disolución de monómero-polímero son los que determinan las características de trabajo del cemento óseo formado.

La reacción química de polimerización transcurre a través de tres etapas:

1. Iniciación: formación de monómeros activados. El iniciador o PBO reacciona con la amina activadora DmpT formando radicales libres a temperatura ambiente tras la descomposición homolítica del PBO. Esto se produce a través de un proceso reducción-oxidación. Los radicales libres son los electrones activos desapareados resultantes de la descomposición del PBO. Estos radicales buscan electrones con los que aparearse de manera que se forman enlaces dobles de carbono del monómero MMA.

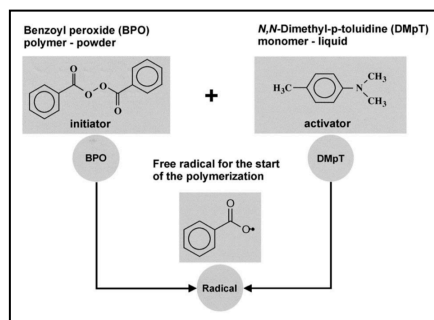
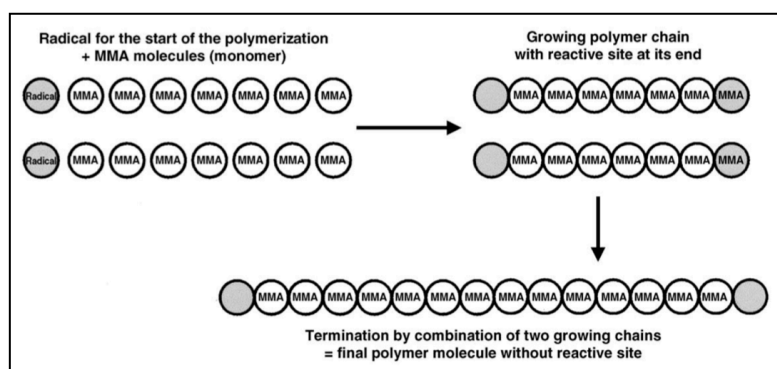


Imagen 16 : Reacción de iniciación de la polimerización – Extraído de: Kuehn K-D, Ege W, Gopp U. *Acrylic bone cements: composition and properties*. *Orthop Clin North Am*. 2005;36(1):17–28.

2. Propagación: formación de cadena activada. Los radicales libres unen unidades sucesivas monoméricas en una reacción que se auto-perpetúa añadiéndose cada vez más unidades de monómero a los radicales libres. Esto resulta en una reacción en cadena con crecimiento del polímero mediante la construcción de una macromolécula, llegando a pesos moleculares (PM) de  $10^5$  -  $10^6$ . Debido a la gran cantidad de radicales generados, la creación de cadenas poliméricas es rápida y hay una conversión de MMA a PMMA. La molécula centro inicial activada reacciona liberando energía para activar otras moléculas, esto da lugar a una reacción térmica disipada o reacción exotérmica.
3. Terminación: pérdida de actividad y producción del polímero. Cuando se produce una pérdida de actividad de las cadenas formadas en la fase de propagación se obtiene el polímero. Cuando aumenta la viscosidad del cemento los monómeros tienen menos movilidad y la recombinación de las dos cadenas de radicales deplecciona los mismos, llegando a detener la polimerización como consecuencia de la ausencia de radicales. Cuando termina la formación del polímero siempre queda una cantidad de monómero residual (169). Esta cantidad puede suponer un 2-6% de la mezcla, y se reduce un 80% debido a un proceso de reacción de polimerización lenta. Los restos de monómero son metabolizados.



*Imagen 17 : Formación de la cadena polimérica: arriba izquierda crecimiento de la cadena polimérica; arriba a la derecha propagación de la cadena; abajo finalización de la cadena de PMMA. Extraído de Kuehn K-D, Ege*

## 2.3.1.4. REACCIÓN EXOTÉRMICA Y CAMBIOS VOLUMÉTRICOS

La polimerización es una reacción exotérmica. Se genera calor, 57kJ por mol de MMA, que resulta en un aumento de la temperatura durante el fraguado del cemento óseo. La temperatura máxima de la reacción de polimerización puede variar entre 80-124° y depende de:

- Composición química del cemento: relación polímero-monómero , concentraciones de BPO y DmpT, presencia o no de otras sustancias.
- Temperatura ambiente, temperatura de los implantes y de los componentes del cemento.

La máxima temperatura que puede alcanzar el cemento *in vitro* es 60-80°C según los estándares ISO 5833(170) y ASTM F451 (171). Estas temperaturas elevadas pueden afectar a las células en contacto con el cemento ya que pueden producir necrosis tisular (172). Esto se pensó podría ser la causa del aflojamiento protésico por la necrosis provocada por el calor (173,174). Sin embargo este aumento de temperatura puede ser beneficioso en casos de afectación tumoral del hueso ya que podría conducir a la destrucción de células neoplásicas. De cualquier modo estudios *in vivo* han demostrado que la temperatura real alcanzada es mucho menor. Ensayos clínicos han mostrado un pico de temperatura en la interfase tejido óseo/cemento de 40-47°C. Motivos que determinan esta menor temperatura son:

- Capa fina de cemento (3-5mm) (175)
- Circulación sanguínea con efecto refrigerante (176)
- Disipación del calor por la prótesis (177)
- Disipación por los tejidos vecinos (178)

El aumento de temperatura de 47°C o superior puede provocar reabsorción ósea, lo que puede afectar a los implantes(179). Las trabéculas óseas más cercanas al cemento son las que alcanzan mayores temperaturas. La fracción de polimerización en las zonas cercanas al hueso es menor que en el centro del cemento (84% frente al 96% en el centro), por lo que en las zonas de la periferia donde más monómero no polimerizado hay, y es dónde se alcanzan mayores temperaturas (180).

En la polimerización se produce una reducción de gran número de moléculas de monómero a moléculas de polímero más pequeñas. El volumen del cemento disminuye al producirse el fraguado. El MMA puro sufre una contracción en su volumen del 21%. En las preparaciones comercializadas la disminución del volumen puede corresponderse con un tercio, pero en realidad la contracción real es del 6-7% por la inclusión de aire en la mezcla (166). Por esto el grado en que el cemento se contrae depende no sólo del tipo de cemento, también de la técnica de mezclado. Muller demostró que la reducción era del 3.4% con el mezclado manual frente al 6% con mezclado en vacío (181).

## **2.3.2. PROPIEDADES DEL PMMA**

Todos los preparados de cemento de PMMA deben cumplir unas características determinadas por los estándares ISO 5833 (170) y ASTM F451 (171). Según la normativa ISO: estudios estáticos que incluyan la fuerza a compresión, fuerza de flexión y el modulo de flexión deben ser realizados. También se deben efectuar estudios dinámicos tales como la resistencia a la fatiga mediante compresión, flexión o tensión con diferentes ciclos de carga, generalmente entre de  $10^6$  y  $10^7$  ciclos. La tabla 10 resume las propiedades físicas-mecánicas que debe tener un cemento PMMA. Pero las diferentes composiciones de cemento hace que éstos difieran en su propiedades mecánicas.

Propiedad	Valor
Densidad (g/cm <sup>3</sup> )	1.1-1.23
Absorción acuosa(%)	0.5
Contracción posterior al fraguado (%)	2.75-5
Resistencia a la compresión (MPa)	72.6-114.3
Módulo de elasticidad a la compresión (GPa)	1,94-3,18
Fuerza de compresión previa a la fractura(%)	5-7,5
Resistencia a la tracción(MPa)	23,6-49,2
Módulo de elasticidad a la tracción(GPa)	1,58-4,12
Deformidad por tracción antes de la fractura(%)	0,86-2,49
Resistencia a la fuerza de cizallamiento (MPa)	42,7-50,2
Resistencia a la fractura $K_{Ic}(MP a m^{1/2})$	1,03-2,32

*Tabla 10 : Propiedades de los cementos óseos de PMMA.*

Las propiedades mecánicas del cemento óseo se ven afectadas por diversos factores que varían en función de cada formulación. Existen diferentes formas de modificar las propiedades mecánicas del cemento en función de si los factores son del propio cemento o externos (182):

#### Factores intrínsecos

- Composición y estructura del cemento: el MMA se combina con



otros copolímeros que pueden influir en la plasticidad y la difusión del monómero. Al aumentar la relación polímero/monómero la resistencia a la compresión y el aumento del tiempo de fraguado disminuyen (183)

- Peso molecular: componentes con bajo peso molecular aumentan la resistencia a la fatiga(184).

Existencia de aditivos: materiales radiopacos, aceleradores, iniciadores, antibióticos. Lewis encontró que la resistencia del cemento se afectaba cuando el antibiótico estaba en una cantidad superior al 1,85% del polvo.(185) Las sustancias que opacifican el cemento disminuyen la resistencia del mismo. Esta disminución es mayor con sulfato de bario que con el dióxido de Zirconio (186).

Factores extrínsecos:

- Condiciones del procesado: humedad, temperatura: un aumento de la temperatura durante la fase de mezclado puede aumentar la velocidad de polimerización acortando el tiempo de trabajo (187).
- La porosidad: la entrada de aire durante el mezclado aumenta la porosidad, por eso realizar la mezcla en vacío disminuye la misma.
- Método de esterilización de los componentes: existen dos maneras de esterilizar los componentes: mediante radiación o con óxido de etileno. Las dos formas de radiación (gamma y beta) reducen el polímero del PMMA lo que disminuye la resistencia a la fatiga (188).
- Método de mezcla : un estudio analizó las propiedades mecánicas de cinco modos de mezclado del cemento y sus autores llegaron a la conclusión de que el cemento con mejores características era el obtenido mediante mezclado con vacío activo (189). Aunque estudios posteriores no han encontrado diferencias entre mezclado con vacío o sin él (190).

## Viscosidad

La viscosidad dinámica ( $\eta$ ) de los fluidos es la relación entre esfuerzo de cizalla (F) / velocidad de cizallamiento (S) [ $\eta = F / S$ ] (191). Los fluidos se designan como newtonianos si el esfuerzo cortante está linealmente relacionado con la velocidad de cizallamiento. El PMMA es un material de características visco elásticas complejas, ya que pasa de un estado fluido con propiedades viscosas a un material sólido con propiedades elásticas durante la reacción de polimerización (192). La viscosidad es un parámetro importante ya que de ella depende el tiempo y la textura para que el cirujano pueda emplear el cemento con facilidad en el hueso. La viscosidad ideal debe ser lo suficientemente alta para evitar que el cemento se mezcle con sangre o materia grasa y lo suficientemente baja para permitir la interdigitación en el hueso trabecular.

El proceso de preparación del cemento puede dividirse en cuatro fases:

- Fase inicial o de mezclado: se unen el líquido con el polvo hasta conseguir una mezcla homogénea manualmente o mediante sistema de mezclado con vacío.
- Fase de espera: hasta que la mezcla homogénea deja de estar pegajosa.
- Fase de trabajo: es la fase de aplicación del cemento.
- Fase de endurecimiento: ocurre la polimerización y la reacción exotérmica.

La viscosidad del cemento depende de: la composición del cemento, ratio polvo-polímero/líquido-monómero (168), la temperatura y humedad del ambiente, de los componentes y de los implantes (193,194) y la velocidad de disolución del monómero. Los cementos óseos se pueden dividir según su viscosidad (195) en :

- Baja viscosidad: tienen una fase de mezclado larga. La viscosidad aumenta rápidamente durante la fase de trabajo y la fase de endurecimiento dura 1-2 minutos. Contienen <5% de MA y se desarrollaron posteriormente para facilitar su aplicación mediante

jeringa o pistola.

- Viscosidad media: la fase líquida o inicial es larga como en los de viscosidad baja. Durante la fase de trabajo la viscosidad aumenta de manera lenta.
- Alta viscosidad: son cementos con un 8-10% de MA desarrollados para su aplicación manual pues presentan una alta viscosidad inicial que facilita la manipulación. Tiene una fase de mezclado corta seguida de una fase de trabajo larga. Estos cementos se pueden además pre-enfriar a temperaturas previamente para disminuir la viscosidad y permitir la aplicación inyectados mediante jeringa.

## **Porosidad**

La porosidad del cemento se produce por (196):

- Aire atrapado en los componentes antes de la mezcla.
- Aire atrapado durante la mezcla de los componentes.
- Evaporación del monómero líquido durante la fase de fraguado.
- Atrapamiento de aire durante la transferencia de la masa al dispositivo jeringa o pistola.

La presencia de poros en la superficie del cemento puede aumentar la tensión (estrés) y actuar como iniciadores de la producción de grietas que hagan al cemento ser susceptible de fracturas (197). Pero también existe la teoría de que los poros pueden tener un papel en la interrupción de la formación de grietas (198). No está clara la relación real entre los defectos del manto de cemento, la porosidad y los aflojamientos de implantes.

### **2.3.3. FUNCIONES DEL CEMENTO ÓSEO**

Tres son las funciones principales del uso del cemento óseo acrílico:

1. Fijación de superficies articulares y llenado de espacios: el cemento rellena el espacio entre la prótesis y el hueso huésped. El cemento se adapta perfectamente a la prótesis y al hueso de manera que no queda espacio vacío entre ellos y estableciéndose una estrecha conexión cemento-implante y cemento-hueso. El cemento se puede utilizar también para rellenar defectos óseos producidos por resecciones tumorales o pérdida ósea por fracturas.
2. Transmisión de fuerzas: El cemento amortigua la transmisión de fuerzas realizando una distribución de éstas a lo largo de toda la interfase. Aunque se trata de un material rígido, sus características son intermedias entre el hueso y el metal de la prótesis lo que ayuda a actuar como amortiguador de las cargas. Una sollicitación que exceda la capacidad de amortiguación del cemento puede provocar grietas o fracturas en el cemento por fatiga .
3. Sistema de liberación de sustancias: La liberación de antibióticos o antifúngicos desde el cemento permite disminuir la susceptibilidad de un implante a ser colonizado por gérmenes, lo que teóricamente puede disminuir el riesgo de infección. Pero también se ha demostrado la capacidad de liberación de otros fármacos como citostáticos o analgésicos. Esta capacidad de difusión de fármacos desde el cemento es la base de nuestro trabajo y la que vamos a desarrollar más ampliamente a continuación.

### **2.3.3.1. CEMENTO COMO VEHÍCULO PARA LA DIFUSIÓN DE FÁRMACOS**

El cemento óseo acrílico puede funcionar como vehículo para la aplicación local de fármacos. De esta manera podemos conseguir mantener una concentración local alta, que no puede conseguirse mediante la administración sistémica. Esto presenta claras ventajas frente al uso sistémico de los fármacos, disminuyendo efectos adversos o toxicidad (199,200).

Son factores que influyen en la liberación de los fármacos: la viscosidad, la superficie de contacto del cemento, la composición del cemento y la cantidad y tipo de fármaco empleado. La liberación también depende de la rugosidad de la superficie en una relación directamente proporcional a mayor rugosidad mayor liberación. También existe una relación lineal entre la liberación de fármaco y la porosidad del cemento.

Inicialmente la liberación del fármaco se produce por un proceso de difusión del fármaco en la superficie. La naturaleza del polímero permite el paso de fluidos lo que permite la difusión del fármaco incorporado. De este modo la hidrofobia del cemento limita la difusión de los antibióticos a menos del 10%, liberándose la mayoría en las primeras horas-días tras la cirugía, mientras que una cantidad abundante permanecerá en el interior del cemento largo tiempo (201). Pasados unos días de la implantación la liberación de fármaco depende de la penetración del mismo en el cemento lo que viene determinado por la porosidad de este. (202–204). La mayoría de estudios de liberación se han realizado con antibióticos y muestran una alta liberación inicial seguida de un descenso de esta en los siguientes días (200). La cantidad y duración de la liberación de fármacos, sobre todo antibióticos, no está del todo aclarada (205–207). Aunque algunos estudios afirman haber observado una mínima liberación pasados 5 años, no hay datos de que esto ocurra (208).

### **2.3.3.1.1. Antibióticos**

En 1969 el Profesor Buchholz realizó los primeros intentos de añadir antibióticos al cemento óseo. Con la idea de que toda cirugía corre riesgo de ser infectada y especialmente la que incluía implantes, propuso el añadido de antibióticos al cemento como método de tener altas dosis de antibiótico local alrededor de los implantes (209). En su trabajo informó de que la penicilina, la eritromicina y la gentamicina se extendían desde el cemento utilizado para fijar la prótesis de cadera a los tejidos circundantes durante meses consiguiendo una concentración local elevada de los mismos. En 1979 Klemm presentó una alternativa a la introducción de grandes cantidades de cemento para tratar las

osteomielitis, las perlas de cemento con gentamicina que utilizaba como relleno temporal para el espacio creado después de la eliminación del tejido necrótico (210). Estos dos trabajos fueron los que iniciaron el estudio del cemento cargado con antibióticos.

Los antibióticos a incluir en el cemento deben de tener las siguientes características (211):

- Amplio espectro antibacteriano
- Buen efecto bactericida a bajas dosis
- Baja incidencia de gérmenes con resistencia primaria
- Baja tasa de desarrollo de resistencias
- Baja unión a proteínas.
- Bajo potencial alérgico
- Pequeño efecto sobre las propiedades del cemento
- Estabilidad química y térmica
- Hidrosolubilidad adecuada
- Adecuada liberación desde el cemento

Además el antibiótico debe conseguir una concentración local suficiente para que ésta sea mayores que la concentración mínima inhibitoria y la concentración mínima bactericida. Otro objetivo es conseguir la concentración adecuada sin llegar a producir toxicidad (205). Una liberación prolongada tras los niveles altos iniciales disminuye la aparición de resistencias, una inadecuada difusión de antibióticos desde el cemento puede provocar el desarrollo de cepas multirresistentes especialmente hay que tener en cuenta el *Staphylococcus aureus meticilin-resistente*, *Enterococci* resistentes a vancomicina (212).

Los antibióticos más utilizados en el cemento son principalmente la gentamicina, seguido de la tobramicina (amino glucósidos con especial efectividad contra bacterias Gram-negativas) y la vancomicina (glicopéptido activo contra Gram-positivos).(213)

En Europa hay disponibles varios cementos con gentamicina como Palacos R+G<sup>®</sup>, Palamed G<sup>®</sup>, Palacos LVG<sup>®</sup> (Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Alemania), CMW 1 G<sup>®</sup>, CMW 3 G<sup>®</sup> (DePuy CMW, Blackpool, Inglaterra). Muchos de estos han estado disponibles sin variación desde los años 80. También existe un cemento que combina la gentamicina y la clindamicina (Copal<sup>®</sup>, Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Alemania). Esta combinación es conocida por su efecto sinérgico bactericida en más del 90% de las bacterias comunes en infecciones protésicas. No todos los cementos consiguen la misma liberación gentamicina a pesar de las normas estandarizadas (195). La imagen 18 recoge las diferencias entre cementos en la concentración y liberación de gentamicina.

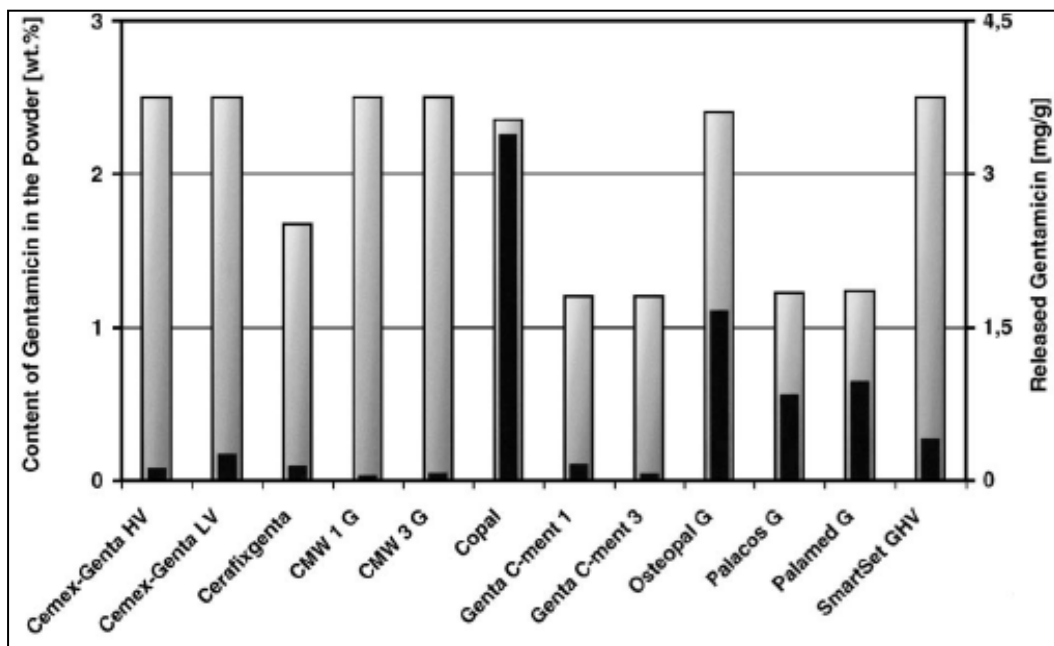


Imagen 18: diferencias entre cementos en la concentración y liberación de gentamicina.. Extraído de :K-D. Kühn. Bone cement: up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial interests. Berlin: Springer; 2000.

La difusión de antibióticos desde el cemento no se produce de manera igual entre los diferentes preparados comerciales. Por ejemplo, se ha demostrado que la difusión de gentamicina es más efectiva desde cemento Palacos que desde Simplex (199). De manera similar existen diferencias entre cementos a los que se

le añade Vancomicina. Se comparó tres tipos de cemento (CMW1, Palacos-R, and Simplex-P) y con el primero se obtuvo una mayor cantidad de vancomicina difundida (214). Otros estudios comparando vancomicina y gentamicina encontraron que la vancomicina tiene una menor difusión y menos efectiva que la gentamicina (215) .

Una de las principales preocupaciones de añadir antibióticos a la mezcla de cemento es que éstos puedan alterar las propiedades mecánicas del cemento. Los antibióticos podrían debilitar la estructura del cemento. En 1976 Launtenschlager estudió el efecto de la adición de gentamicina al PMMA. La adición de gentamicina (2g/60g de cemento) no altera la fuerza de tensión o compresión comparada con cemento sin antibiótico. Pero concentraciones superiores de gentamicina reducen significativamente la fuerza de compresión (216). Esto supone que aunque mayores dosis de gentamicina consigan mayores concentraciones de antibiótico, las propiedades mecánicas pueden verse alteradas. Otro estudio comparó cuatro antibióticos : oxacilina, cefazolina, gentamicina en polvo y gentamicina en solución acuosa. No hubo diferencias en cuanto a la fuerza de compresión o tensión con los antibióticos en polvo, el antibiótico en solución acuosa producía un cemento más débil (217). Otros estudios posteriores han corroborado que el uso de gentamicina como aditivo del cemento no tiene efecto en las propiedades mecánicas (218) .Sin embargo cuando se utiliza vancomicina encontraron diferencia entre realizar la mezcla manualmente y en un dispositivo con vacío (219), siendo peor el cemento mezclado en vacío. Hay que señalar que la mayoría de estudios que demostraron una teórica desventaja del cemento cargado con antibióticos eran estudios in vitro (220). Por otro lado los estudios clínicos muestran un aumento de la tasa de fallo mecánico cuando se utilizan altas dosis de antibiótico en el cemento frente a dosis bajas (220,221).

Hace años la evidencia clínica apoyaba el cemento cargado con antibióticos como profilaxis de infección en cirugía de revisión y en artroplastias primarias de riesgo, la preocupación por la aparición de microorganismos multi-resistentes desaconsejaba el uso rutinario de cemento con antibióticos en todas las cirugías



protésicas (222). Un metanálisis reciente concluyó que el cemento cargado con antibióticos no disminuye la tasa de infección postoperatoria en las cirugías primarias (223).

### 2.3.3.1.2. Citostáticos

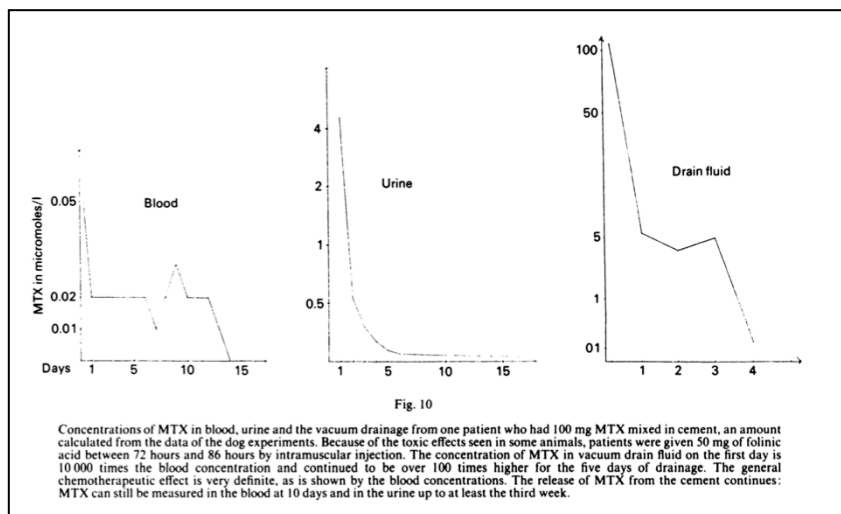
Es interesante obtener concentraciones locales de antibiótico en el tratamiento/profilaxis de infecciones y podemos trasladar esta idea al tratamiento de las metástasis óseas añadiendo fármacos citostáticos al cemento acrílico.

Esta idea no es nueva. En 1989 Hernigou demostró la salida de metotrexato en pacientes con tumores óseos (224). En su trabajo pionero en el estudio de los citostáticos en el cemento, realizó un estudio doble: *in vitro* e *in vivo*. En el estudio *in vitro* estudió la mezcla de metotrexato en pequeños cilindros de cemento en los que estudió la salida de MTX mediante espectrofotometría, el tiempo de liberación, la relación de fármaco difundido/introducido, la polimerización del cemento y la estabilidad del metotrexato. Demostró con este experimento que la liberación de MTX es rápida produciéndose el 10% en las primeras 18 horas y después se ralentiza pero se mantiene elevada durante las primeras 36 horas. Obtuvo una concentración de MTX muy elevada durante las primeras 24 horas, la concentración disminuyó a partir de entonces. Encontró niveles de MTX hasta pasados 6 meses. Con sus resultados concluyó que a mayor concentración utilizada existe una mayor concentración difundida de MTX, pero a partir de 10 días no hay diferencias. No encontró cambios en la polimerización del cemento ni en las características farmacológicas del MTX difundido.

El estudio *in vivo* se realizó en un modelo de osteosarcoma en rata y en otro de osteosarcoma en perros. El estudio en ratas demostró que los grupos con MTX en los implantes presentaban un aumento de la necrosis central en el tumor (75-90% frente al 50% con solo cemento). Hubo una alta mortalidad en el grupo con concentraciones altas de MTX. El estudio en perros demostró una alta concentración local medida en el drenaje de la herida, difusión sistémica con niveles de MTX en sangre a las dos horas de la cirugía, con disminución a partir de las 72 horas y presencia de MTX en orina.

De 17 animales solo 10 sobrevivieron a los 8 meses. Tras la resección y el implante del cemento los perros que sobrevivieron presentaban una supervivencia similar a los amputados (85% a los 7 meses) sin presencia de metástasis pulmonares. Sólo se observó reaparición del tumor en 3 de 14 perros antes de 6 meses. Un perro falleció a los 5 meses por metástasis pulmonares. También hubo efectos adversos principalmente gástricos que fueron revertidos con ácido fólico. Otra complicación que se observó fue un retraso de cierre de la herida o infección.

Basado en los resultados de sus estudios *in vivo* en animales, realizaron un tratamiento mediante resección local y relleno del defecto con cemento mezclado con MTX. Confirmaron una alta concentración de MTX en el drenaje de la herida, con excreción del MTX durante al menos 15 días. La imagen 19 recoge las gráficas de niveles de MTX en sangre, orina y en el drenaje quirúrgico de un paciente al que se le administró 100mg de MTX mezclado en cemento.



*Imagen 19: Gráfica resumen concentración de MTX en sangre, orina y en el drenaje del trabajo de Hernigou. (224)*

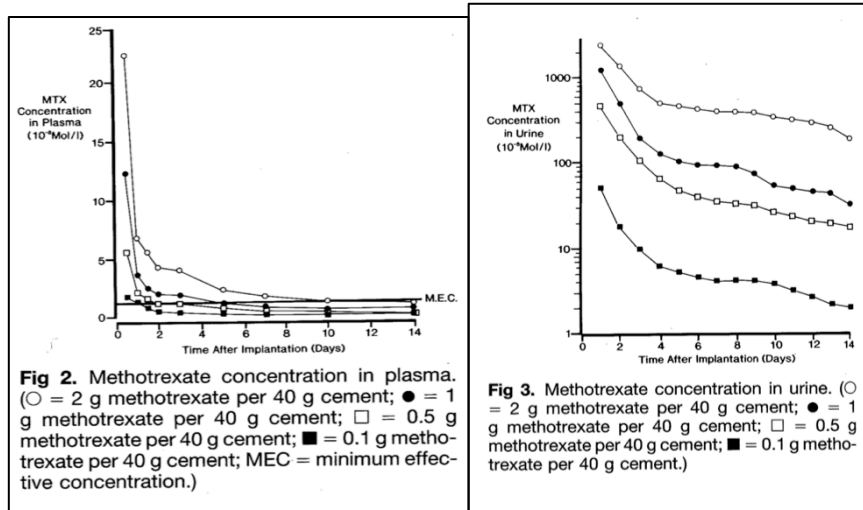
La adriamicina también es difundida desde el cemento óseo como demostró Guan (225) durante 14 días en el estudio *in vitro* y 35 días en un modelo animal en cabras publicado en 1990. El análisis microscópico reveló una reacción a cuerpo extraño moderada alrededor del cemento. En un modelo de sarcoma en rata utilizando estos implantes consiguieron una supresión tumoral del 54%.

En 1992 Greco (226) estudió las propiedades farmacológicas de cemento cargado con doxorubicina y cisplatino en cultivos celulares tumorales de colon y mama. Sus resultados mostraron que incluso a concentraciones altas de citostáticos la polimerización del PMMA no se inhibe, los fármacos mantienen su actividad antitumoral. Concluyen que el cemento cargado con citostáticos se propone como una terapia adyuvante en el control local de las lesiones tumorales óseas y las metástasis.

Un año más tarde Wasserlauf (227) estudió la difusión de cuatro citostáticos: cisplatino (CPT), 5-fluorouracilo (5-Fu), doxorubicina y metotrexato. Realizó dos estudios *in vitro* : estudio de la difusión de tres fármacos a diferentes concentraciones desde cinco cementos acrílicos diferentes, y el efecto de los fármacos difundidos en un cultivo de células de fibrosarcoma. Y también estudió los niveles en sangre y orina de MTX durante 6 semanas en un modelo de conejo y realizó test mecánicos entre cemento normal y cargado con citostáticos.

El primer estudio *in vitro* encontró CPT a los 100 días, MTX a los 224 días y 5-FU a los 110 días. La polimerización no afectó a las características farmacológicas de los fármacos. El MTX demostró una mayor capacidad de difusión que el CPT o 5-FU. La difusión de los fármacos se produce en dos fases: una primera fase que dura una semana en la que la mayor cantidad de fármaco se difunde las primeras 24 horas; tras la primera semana hay una gran caída con una difusión que se va desvaneciendo paulatinamente. En los cultivos celulares de fibrosarcoma, todos los implantes de cemento disminuyeron la cantidad de células viables. Los más eficientes fueron los que incluían doxorubicina. Tras una semana los implantes presentaban menos efectividad que los implantes recién incluidos en los cultivos. En cuanto a los resultados del estudio *in vivo* el cisplatino sólo se pudo monitorizar en orina, y se encontraron niveles altos el primer día. El 5-FU y el MTX mostraron niveles bajos en sangre que se volvieron indetectables a partir del día 14. Los niveles de MTX fueron más elevados que los de CPT o 5-FU lo que concuerda con el resultado del primer estudio *in vitro*. Por último el estudio de las propiedades mecánicas mostró que éstas no se alteran con el añadido de citostáticos.

Wang en 1995 realizó otro estudio centrado en el uso de cemento cargado con MTX (228). Como estudios previos realizó parte de los experimentos *in vitro* y parte en un modelo animal en conejos. Estudió: las fuerzas de compresión, cizallamiento y de flexión; las propiedades de difusión del MTX *in vitro* e *in vivo* mediante la medición en plasma y orina; los efectos sistémicos renales, hepáticos y los efectos sobre las metástasis pulmonares (células VX2 de carcinoma). Sus resultados mostraron que no hay diferencias entre cemento normal y cemento con MTX en cuanto a las fuerzas de compresión ni flexión, pero hay un descenso en la resistencia a la fuerza de cizallamiento con dosis bajas de MTX y mínimo con dosis de 1-2g de MTX en 40g de cemento. Concluye que este descenso no es suficiente para afectar un implante de cemento en hueso. La difusión mayor de MTX se da el primer día y a partir del tercer día disminuye. Mostró además que el medio en el que se incluya el cemento puede modificar la difusión del MTX desde el cemento, siendo mayor en suero salino. Y que el demostró que el metotrexato se disolvió a 185-204 °C perdiendo sus características farmacéuticas a esta temperatura, que no llega a alcanzarse en el proceso de polimerización. Por sus resultados el autor deduce que el MTX se libera desde el cemento ya que no están unidos y puede ser liberado de manera lenta y continua independientemente de cual sea el método de difusión. En el modelo animal encontró niveles de MTX en plasma altos el primer día con una disminución progresiva hasta el día 14. En la orina los niveles de MTX fueron mucho mayores que en el plasma, con una disminución más lenta hasta el día 14 (imagen 20). El MTX analizado en la orina era igual que el MTX utilizado, no había signos de que hubiese sido metabolizado.



*Imagen 20: Gráficas concentración plasmática y urinaria de MTX en el estudio de Wang.(228)*

No se encontraron alteraciones renales o hepáticas con la dosis máxima empleada (15mg por kg de peso corporal). El estudio del efecto del MTX mostró una disminución significativa en el número de metástasis pulmonares siendo la reducción mayor cuanto más alta la concentración de MTX. Incluso al valorar la supervivencia aunque el MTX local no prevenga de la aparición de metástasis, si que prolongó la supervivencia frente al grupo control.

El primer estudio clínico con uso de cemento cargado con citostáticos (adriamicina) se publicó en 1997 (229). En una serie de 25 pacientes con metástasis en huesos largos con fractura patológica o riesgo de fractura se realizó una resección tumoral con reconstrucción mediante fijación interna o prototización utilizando cemento con adriamicina. Evaluaron la supervivencia acumulada, los márgenes de resección, el resultado funcional y la recurrencia local. Sus resultados mostraron una supervivencia acumulada de 87% a los 3 meses, 53% a los 12 meses y 30% a los 24 meses. En cuanto a los márgenes en 16 pacientes el tratamiento fue intralesional, en seis pacientes se obtuvo un margen amplio y 3 pacientes presentaron un margen limitado. A pesar de esto, sólo un paciente presentó recurrencia de la lesión local. Y el resultado funcional fue de excelente en 17 de los pacientes.

Otro estudio posterior realizado *in vitro* sobre cultivos celulares de osteosarcoma (líneas celulares SaO2 y MG63) realizado por Kim et cols. (230) demostró que de cementos con diferentes concentraciones de MTX se produce una difusión del fármaco al medio que fue mayor durante el primer día para todas las concentraciones, disminuyó rápidamente durante los 3 ó 4 días siguientes y alcanzó una velocidad de liberación constante después de 2 semanas. El metotrexato liberado se correlacionó con la cantidad incorporada en la mezcla ya que las superficie de área fueron las mismas y las cantidades liberadas estaban en proporción directa a la cantidad de MTX usada . Todos los grupos de MTX mostraron que el número de células viables disminuyó significativamente a partir del tercer día y que las células viables apenas se observaron en el 14º día.

El grupo de Rosa y Maccauro estudió en primer lugar el efecto de cemento cargado con diferentes antineoplásicos (metotrexato, cisplatino y doxorubicina) sobre cultivos celulares de cáncer de mama MCF-7 (231). En su estudio analizaron la superficie del cemento mezclado con antineoplásico mediante microscopia electrónica. Encontraron que los cilindros de cemento sin fármacos presentaban una superficie con esferas bien moldeadas mientras que los cementos con antineoplásicos presentaban gránulos de fármaco en su superficie. Sus resultados mostraron que todos los fármacos empleados tuvieron efectos sobre los cultivos celulares con inhibición celular con los cilindros introducidos al inicio o a los 15 días de la incubación. Esto indica que los fármacos mantienen su actividad con el tiempo, pero el efecto tóxico se fue perdiendo y a los 15 días de cultivo cisplatino y doxorubicina no tenían efecto mientras que si persistía el del metotrexato.

En el segundo trabajo de este grupo estudiaron las propiedades biológicas y físicas del cemento cargado con MTX (232). Es una ampliación del primer estudio pero centrado en la relación PMMA-MTX. Realizaron cilindros de cemento con diferentes concentraciones de MTX, la mezcla del cemento se realizó en vacío. Los cilindros se fueron introduciendo en suero salino a intervalos de hasta 30 días. La lectura del MTX en suero se realizó mediante cromatografía. También introdujeron cilindros en cultivos de células MCF-7 y

realizaron estudios de compresión mecánica de los cilindros. Encontraron difusión rápida del MTX sobre todo los primeros 5 minutos que después disminuye pero se mantiene hasta los 30 días. Sus resultados demuestran que la salida del MTX del cemento está influenciada por la cantidad del fármaco incorporado en el cemento, pero el perfil cinético de liberación del fármaco es el mismo para todas las concentraciones ensayadas. Algo similar ocurre con el efecto inhibitorio celular que fue fuertemente evidente al comienzo del experimento y disminuyó progresivamente a partir de entonces, siendo aún evidente después de 30 días. En cuanto al test de compresión la adición de MTX no afectó a las propiedades mecánicas del cemento.

En 2003 Healy et cols. (233) presentaron una variante frente a los estudios previos realizados, añadir un bifosfonato a cemento cargado con citostáticos para añadir efecto antiresortivo al efecto antineoplásico. Bajo esta premisa realizaron un estudio *in vitro* en el que estudiaron el efecto de añadir doxorubicina y pamidronato en PMMA. Sus resultados mostraron que había una disminución en la fuerza siendo de 87% el cemento con ambos fármacos frente al control cemento sin fármacos. Para ambos fármacos la mayoría de la difusión desde el cemento se producía en las primeras 24 horas. El pamidronato difundió mejor en combinación con doxorubicina que sólo pamidronato en cemento. En el estudio cromatográfico de los fármacos difundidos no presentaban cambios frente a los fármacos nativos.

Un estudio más reciente publicado en 2008 (234) por Savadkoohi valoró el efecto de cemento cargado con diferentes citostáticos (metotrexato, doxorubicina y cisplatino) en cultivos celulares de tumor de células gigantes. Se prepararon cilindros de cemento que contenían cuatro concentraciones diferentes de cada fármaco y se examinó el efecto de los fármacos difundidos en tres intervalos de tiempo diferentes. Se encontró que el efecto citotóxico de los fármacos difundidos dependía de su concentración y del intervalo de tiempo. Incluso con la dosis más baja de cada fármaco se demostró una tasa aceptable de citotoxicidad. La doxorubicina fue el fármaco más potente, y no se encontraron diferencias entre MTX y CPT. Concluyen por tanto que incluso en dosis bajas, los fármacos



citotóxicos mezclados con cemento podrían ser considerados como tratamiento adyuvante local eficaz para los tumores de células gigantes.

Los posibles efectos adversos de la difusión de citostáticos también han sido estudiados. Prochazka y su equipo(235) valoraron los efectos del cemento cargado con MTX en un cultivo de células madres humanas. Su estudio de difusión del MTX mostró que ésta fue mayor durante el primer día, y luego la cantidad disminuyó rápidamente hasta el final de la primera semana, alcanzando una meseta en la tercera semana. Una excepción fue la elución de MTX a partir de gránulos que contenían 1 mg de MTX en forma líquida, donde las concentraciones en medio caían por debajo de los límites de detección al día nueve de incubación. Esto indica que la difusión del MTX en agregado al cemento en formato líquido es más rápida que al agregarlo en polvo. En los cultivos celulares el MTX produjo una disminución en la proliferación de células madre a partir del día siete. La viabilidad celular no se vio influenciada por el MTX. Es importante destacar que el efecto más significativo del MTX fue la influencia en el ciclo celular con la acumulación de células madre en las fases S y G2.

En 2011 Handal (236) presentó un método de análisis de análisis de la tasa de difusión del fármaco y las propiedades mecánicas de los compuestos de fármaco-cemento utilizando PMMA/metotrexato como sistema modelo. El método de análisis reveló que la adición de metotrexato a PMMA en concentraciones de 1,8 g de metotrexato por 40 g de PMMA, no modificó el módulo de compresión de la cemento pre- o postdifusión del fármaco. Los compuestos de PMMA-MTX mostraron una velocidad de difusión promedio de 50 ng / (mm<sup>2</sup>) (hora) durante las primeras 6 horas, que disminuyó a 10 ng / (mm<sup>2</sup>) (hora) en 36 horas. El modelo de difusión predice que las muestras cilíndricas de PMMA/MTX utilizadas difunden el 10% del contenido total de metotrexato en 80 horas y el 25% del total en 133 días.

El último trabajo publicado es el de Özben en 2013 (237) que realizó un estudio *in vitro* de cemento cargado con cisplatino. Sus resultados mostraron que el cisplatino difundido desde PMMA podría ejercer con éxito su acción citotóxica

en células Saos-2 durante un período de quince días. Esta acción fue dependiente de la dosis, siendo mayor en el grupo con mayor cantidad de fármaco. Incluso el almacenamiento durante 15 días no alteró el efecto del cisplatino. La adición de cisplatino no cambia las características mecánicas de PMMA.

Solamente existe un trabajo que haya estudiado el efecto de la adición de citostáticos al cemento utilizado en una vertebroplastia. Es un trabajo clínico publicado por Cai (238) en 2005 que comparaba dos grupos de pacientes con metástasis vertebrales sometidos a vertebroplastia con cemento mezclado con quimioterápicos frente a vertebroplastia con cemento normal. Obtuvieron un mejor control del dolor en los pacientes en los que se utilizó cemento con quimioterápicos.

Como hemos visto existe un amplio número de trabajos que han estudiado las características del PMMA cargado de fármacos citostáticos. Casi todos ellos son estudios *in vitro* y presentan disparidad en cuanto a los cementos empleados, la cantidad de fármaco utilizado, el método de medición del fármaco y las pruebas de estudio mecánico del cemento, pero sus conclusiones son bastante parejas. El fármaco más estudiado es el metotrexato seguido del cisplatino y la doxorubicina. Podemos resumir lo siguiente:

- Existe salida del fármaco desde el cemento que es mayor durante las primeras 24 horas y que se mantiene en el tiempo. Esta salida de fármaco depende principalmente de la concentración de fármaco añadida al PMMA. El fármaco que mejor difunde es el MTX.
- La polimerización del PMMA no se ve influida por la adición de fármacos.
- Las características de los fármacos no se ven alteradas durante el proceso de polimerización.
- Los fármacos tienen capacidad citostática tras su salida en el cemento y esta disminuye con el tiempo.
- Las propiedades mecánicas del cemento no se ven alteradas en función de la concentración del fármaco empleado.

## 2.4. ¿POR QUÉ REALIZAR ESTE ESTUDIO?

El interés por estudiar la posibilidad de realizar vertebroplastias con cemento cargado con antineoplásicos nació después de un caso tratado en nuestro servicio en la Clínica Universidad de Navarra. Un paciente afecto de una fractura patológica a nivel lumbar por metástasis de carcinoma fue tratado mediante una vertebroplastia para disminuir su dolor. Se consiguió un buen resultado en cuanto al alivio de sus síntomas y la biopsia confirmó el origen metastásico. En un estudio posterior de RM por dolor lumbar aparecieron imágenes compatibles con fracturas osteoporóticas. Pero lo que más nos llamó la atención fue la disminución de la protrusión-abombamiento del muro posterior de la vertebra tratada previamente como se aprecia en la imagen 21. Ésto nos llevo a pensar que el cemento había tenido no sólo un efecto estabilizador y analgésico sino que también podría tener un efecto antineoplásico.



*Imagen 21 : Corte sagital de columna lumbar donde se aprecia fractura de L2 patológica por metástasis hepatocarcinoma. Meses después el control de RM donde se aprecia fractura en L2 con cemento en cuerpo vertebral con disminución del abombamiento del muro posterior. Se aprecian además nuevas fracturas osteoporóticas en T11, L3 y L4.*

Como hemos visto en el capítulo previo, el monómero que se extravasa en la polimerización del cemento puede tener efecto citotóxico. Además como hemos visto el cemento puede utilizarse como vehículo para la difusión de fármacos citostáticos y conseguir una alta concentración local. Con la idea de combinar estas dos capacidades del cemento acrílico para conseguir mayor éxito en el tratamiento de las fracturas patológicas por metástasis vertebrales iniciamos una línea de investigación experimental como paso previo a una futura aplicación clínica.

Este trabajo es la continuación de uno previo en el que se comprobó la factibilidad de realizar una vertebroplastia con cemento mezclado con antineoplásicos (metotrexato y cisplatino) en un modelo de cerdo (239). Para ello se provocaron escapes de cemento prevertebrales e intracanal de cemento, cemento con metotrexato y cemento con cisplatino. Además se realizaron mediciones de los niveles de fármacos en sangre periférica. El uso de cemento con metotrexato no produjo lesiones en contacto con el tejido neural, pero en el caso del cisplatino varios animales sufrieron paraplejía y el estudio histológico reveló necrosis medular. Se encontraron niveles de fármacos en circulación sanguínea pasado 3 días de la vertebroplastia y en algún animal hasta 7 días después.

# **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



### **3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Tras la realización de una vertebroplastia con cemento acrílico con cisplatino o metotrexato existe una difusión local y sistémica del fármaco desde el cemento.

Podemos encontrar niveles de antineoplásico locales durante más de una semana. Esto permitiría mantener al tumor rodeado de antineoplásico en la vértebra durante un tiempo con bajos o nulos niveles en sangre, lo cual facilitaría el control local de la enfermedad con pocas repercusiones sistémicas.

### **3.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

- I. Medir los niveles de antineoplásico en las vértebras tras la implantación de cemento con cisplatino o metotrexato y su duración en el tiempo.
- II. Medir los niveles de antineoplásico en sangre tras la implantación de cemento con cisplatino o metotrexato en vértebras en el cerdo.
- III. Medir parámetros de función renal, hepática y del hemograma tras la implantación de cemento con antineoplásicos en vértebras en el cerdo.
- IV. Valorar posibles cambios histológicos en riñón, hígado y pulmón tras la realización de la vertebroplastia con antineoplásicos.





# 4. MATERIAL Y MÉTODOS



## 4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio experimental en animales. Para su realización obtuvimos la aprobación del Comité de ética para la Experimentación Animal de la Universidad de Navarra (Protocolos : 088-10 y 045-09).

El cronograma de las actividades realizadas es el siguiente:

Tiempo	Actividad
<b>Día 0</b>	Sedación y anestesia general.  Canalización vía central y extracción de sangre basal, a los 30 minutos y a las 8 horas.  Procedimiento quirúrgico: vertebroplastia bipedicular en dos niveles.
<b>Día 1</b>	Extracción de muestra sanguínea.
<b>Día 2</b>	Extracción de muestra sanguínea.
<b>Día 3</b>	Extracción de muestra sanguínea y retirada de vía central.
<b>Semana 1</b>	Sedación.  Extracción de muestra sanguínea vía periférica.  Biopsia transpedicular: pedículo nivel superior derecho.
<b>Semana 2</b>	Sedación.  Extracción de muestra sanguínea vía periférica.  Biopsia transpedicular: pedículo nivel superior izquierdo.
<b>Semana 3</b>	Sedación.  Extracción de muestra sanguínea vía periférica.  Biopsia transpedicular: pedículo nivel inferior derecho.
<b>Semana 4</b>	Sedación.  Extracción de muestra sanguínea vía periférica.  Biopsia transpedicular: pedículo nivel inferior izquierdo.

<b>Semana 5</b>	Sedación. Extracción de muestra sanguínea vía periférica. Biopsia transpedicular: pedículo nivel superior derecho. Eutanasia. Toma de muestra tejidos hígado, riñón, pulmón y en caso de escapes de cemento musculatura prevertebral y de médula espinal.
-----------------	---

*Tabla 11: Cronograma estudio.*

## **4.2. ANIMALES**

Se incluyeron 20 cerdos hembras de raza Large-White/Landrace de una media de edad entre 10-12 semanas y un peso medio de 39,55 kg. Los animales fueron divididos en dos grupos según el fármaco administrado. Antes de iniciar el experimento los animales permanecieron durante una semana en el estabulario para su adaptación.

## **4.3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO**

Las 24 horas previas a la intervención los animales permanecieron en condiciones de ayuno en el animalario. Para la manipulación de los animales y previo a su traslado a quirófano se administró una sedación pre anestésica en el animalario con una mezcla de quetamina a una dosis de 10mg/kg y azaperona a 2mg/kg intramuscular. Una vez en la sala de quirófano se administra una nueva dosis de azaperona 2mg/kg y atropina 1mg intramusculares y seguidamente se canalizó una vía venosa periférica en una de las orejas. La inducción anestésica se realizó mediante la administración intravenosa de etomidato 3mg/kg y pancuronio 0,2mg/kg. Seguidamente se procedió a la intubación orotraqueal con

un tubo que puede variar según el tamaño del cerdo entre un nº 6-8. Durante el procedimiento el mantenimiento de la anestesia se realizó con isoflurano al 0,8% con oxígeno al 40% y pancuronio 0,2mg/kg y fentanilo 0,05 mg/kg intravenosos cada 30 minutos.

Los animales fueron colocados en posición decúbito prono sobre una mesa quirúrgica radiolúcida. Se realizó el afeitado de la zona lumbar y lavado con jabón antiséptico. A continuación se desinfectó el campo con clorhexidina y se aisló el campo con paños estériles. Antes de la incisión cutánea se administró profilaxis antibiótica con 1g de ampicilina.



*Imagen 22: Posición decúbito prono sobre mesa radiolúcida.*

Bajo guía radioscópica con un aparato de rayos Siemens Powermobile C-arm (Erlagen, Alemania) se realizó la introducción percutánea de dos trocares mediante abordaje posterolateral bilateral de dos vértebras lumbares no consecutivas, L2 y L4 (Imagen 23). Cuatro cánulas de tamaño 13-gauge(G) (Osteo-Site, Cook, IN, USA) fueron introducidos en las vertebras a través de los pedículos.



*Imagen 23: Canalización bipedicular de dos vertebrae lumbares no consecutivas.*

A continuación en la mesa de instrumental se preparó la mezcla de cemento. Manualmente se mezclaron 500 mg de cisplatino o 1 g de metotrexato en polvo a 22,5g de polímero de cemento acrílico (polimetilmetacrilato, PMMA) (Vertebroplastic, De Puy Spine, Raynham, MA, USA). Esta mezcla en polvo se añadió a los 9 mililitros de monómero para obtener el cemento a utilizar en el procedimiento.

Bajo continua visualización radioscópica en proyecciones anteroposterior y lateral inyectamos a través de una jeringa tipo “luer-lock” 0,5 cc de cemento en cada trocar de un nivel .

Tras el procedimiento se cambió de posición al animal a decúbito supino y tras preparación de un nuevo campo quirúrgico se realizó la canalización de una vía central en la vena yugular externa izquierda.

Tras la extubación, los animales fueron devueltos al animalario. Allí se les administró buprenorfina 0,005mg/kg subcutánea como analgesia post operatoria. La profilaxis antibiótica post operatoria se mantuvo con amoxicilina 1ml/10kg im cada 24 horas durante 3 días.

## **4.4. VIGILANCIA POSTOPERATORIA**

Los responsables de la vigilancia postoperatoria de los animales fueron los trabajadores del animalario así como los médicos investigadores asesorados por los veterinarios encargados del animalario. Se realizó una observación diaria de la función motora de extremidades inferiores para valorar la aparición de signos de paraparesia como debilidad de extremidades inferiores, úlceras y erosiones cutáneas en extremidades posteriores; y el movimiento de la cola. Además se valoraron comportamientos de dolor: como pasividad, apatía, marcha anormal, anorexia, gestos (aumento de tensión en área peri-ocular, escalofríos, pilo-erECCIÓN o cambios en los gruñidos). También se tuvo en cuenta la presencia de disfunción de la vejiga, ya que puede representar una prueba simple para detectar daños en la médula masiva durante la operación (240).

Se establecieron como criterios de punto final: paraparesia, paraplejia, astenia y anorexia con fiebre que no mejora con tratamiento antibiótico; según los criterios para eutanasia en modelos toxicológicos y para animales moribundos (241) .

## **4.5. EXTRACCIÓN MUESTRAS SANGUÍNEAS**

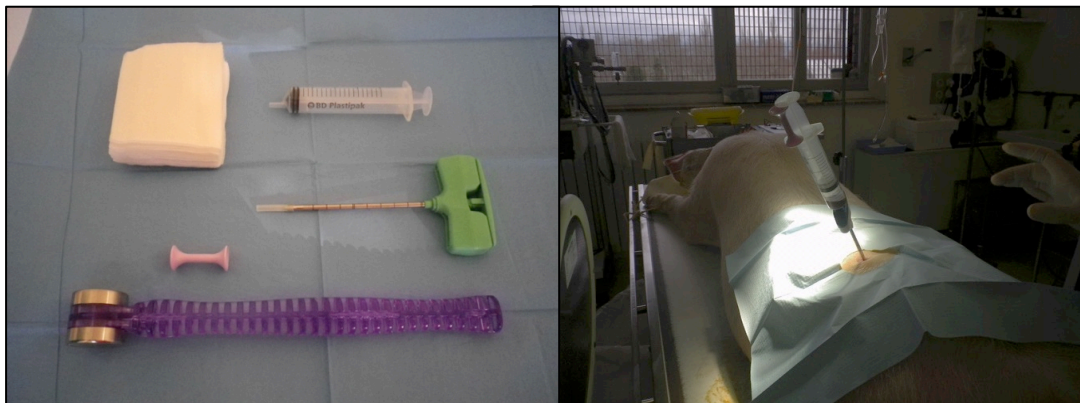
El día del procedimiento se extrajo una muestra basal preoperatoria tras la canalización de la vía periférica en la oreja. Tras la canalización de la vía central se obtuvo una nueva muestra de 10 cc de sangre a los 30 minutos y a las 8

horas tras la vertebroplastia. Durante las primeras 72 horas y a través de la vía central se extrajeron nuevas muestras a las 24, 48 y 72 horas para el estudio analítico y la medición de los niveles de fármaco en sangre. La vía central se retira a las 72 horas tras la toma de la última muestra.

Posteriormente se extrajeron muestras sanguíneas semanales en el momento de realizar las biopsias óseas para el control analítico evolutivo de los animales.

## 4.6. BIOPSIAS ÓSEAS TRANSPEDICULARES

Se realizó una sedación inicialmente intramuscular para el traslado de los animales a quirófano con ketamina 10mg/kg. Una vez en quirófano se canalizó una vía periférica en oreja y se inició la sedación con una perfusión continua de propofol 40ml/h. La preparación del campo se realizó del mismo modo que para la vertebroplastia y se utiliza un instrumental similar (Imagen 24). También bajo guía radioscópica se realiza la introducción de la cánula de 11 G transpedicular en un nivel.

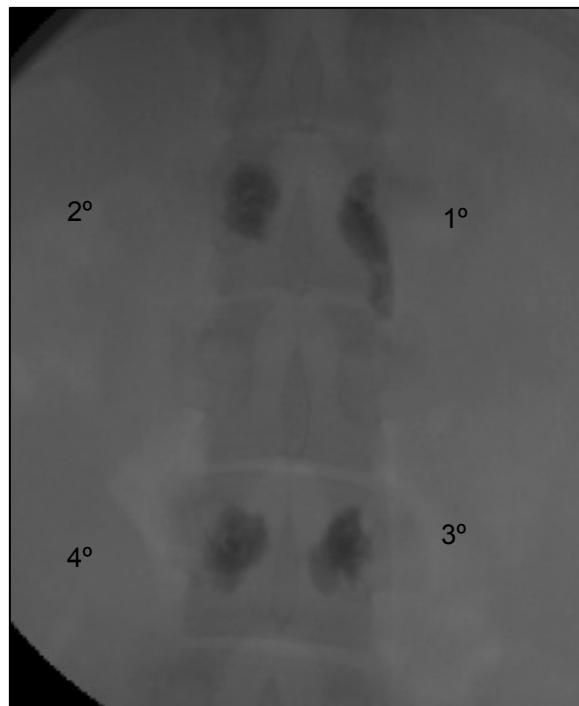


*Imagen 24: :Kit utilizado para la biopsia ósea. Momento de toma de biopsia bajo escopia.*

Seguimos el esquema detallado en la imagen 25. La primera biopsia se realizó en el pedículo derecho del nivel superior, la segunda semana en el pedículo izquierdo del nivel superior, la tercera semana en el pedículo derecho

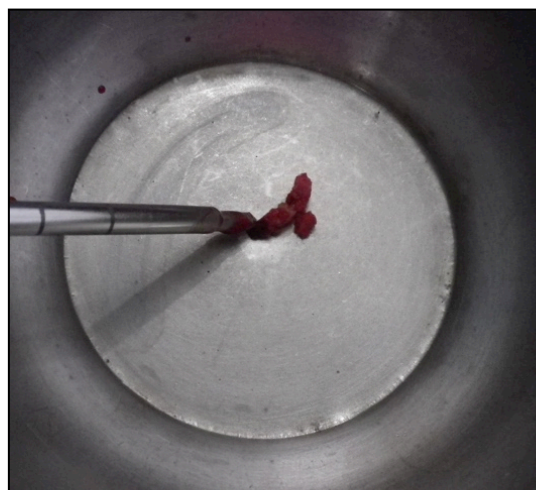


del nivel inferior, la cuarta semana en el pedículo izquierdo del nivel inferior y la quinta semana en el pedículo derecho del nivel superior otra vez.



*Imagen 25 :Esquema toma de biopsias semanal.*

Tras las biopsias los animales fueron llevados al animalario y se administró medicación analgésica y se mantuvieron en observación ante posibles complicaciones. Los cilindros óseos obtenidos se conservaron en tubos de preservación individualmente.



*Imagen 26 : Cilindro óseo obtenido en la biopsia.*

## **4.7. ANÁLISIS CUANTITATIVO DE FÁRMACOS EN MUESTRAS**

El mismo día de la extracción de las muestras de plasma (las primeras 72h tras la intervención) y óseas (una semanal), éstas eran trasladadas a los correspondientes laboratorios para su análisis. El estudio de los niveles de quimioterápicos en las muestras se iba realizando conforme las biopsias eran tomadas de los animales.

### **4.7.1. CISPLATINO**

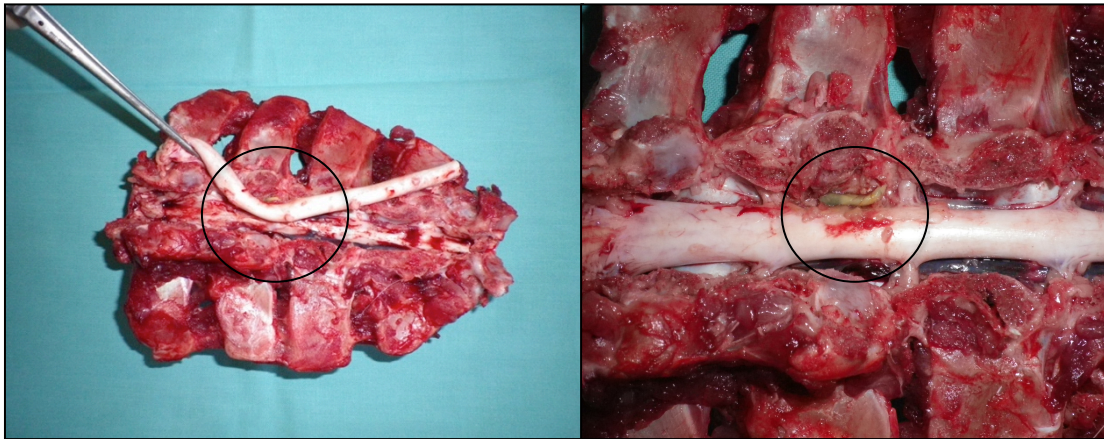
El análisis de las muestras del grupo cisplatino se ha realizado en el departamento de Departamento de Química y Edafología de la Universidad de Navarra. Para su análisis se ha utilizado una técnica de espectrometría de absorción atómica. El análisis de las muestras de sangre se realiza tras una centrifugación para obtener el plasma. Y una vez obtenido éste, la determinación es directa. Para la medición en tejido óseo, los cilindros obtenidos durante las biopsias fueron tratados en un proceso de sub-ebullición en ácido nítrico y peróxido de hidrógeno en un vaso de Teflon de alta presión usando un sistema de digestion por microondas (Ethos Plus, Millestone, Sorisole, Italy). Un espectrómetro de absorción atómica Perkin Elmer AAnalyst 800 (Norwalk, CT, USA), equipado con un atomizador de grafito de calentamiento transversal, corrector de fondo Zeeman y un automuestreador AS-800 fueron usados para la medición de platino a 265,9 con un espectro de ancho de banda de 0,7nm. La lectura de la absorción se realizó mediante un análisis de pico de área. Las concentraciones obtenidas fueron ajustadas por el peso de la muestra y se expresaron en microgramos por gramo de tejido óseo ( $\mu\text{g/g}$ ).

## **4.7.2. METOTREXATO**

El análisis de las muestras del grupo metotrexato se ha realizado en el departamento de Farmacología de la Clínica Universidad de Navarra. La técnica para la determinación de las muestras tanto de plasma como de hueso es un inmunoensayo de fluorescencia polarizada (FPIA). Para las muestras de sangre, basta con una centrifugación para obtener el plasma; una vez obtenido éste, la determinación es directa. Sin embargo, para las muestras de hueso; tuvimos que validar un proceso de extracción del Metotrexato desde el tejido. Se basa en un sistema combinado de QuEChERS tras la homogeneización de la muestra en buffer pH:7 con Ultraturrax®. El método QuEChERS (acrónimo inglés de Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe) es una técnica de preparación de muestras que combina una fase de extracción simple seguida de una fase de dispersión. El FPIA se realizó en un auto analizador automatizado TDxFLx® Scientific Abbott. Las concentraciones obtenidas fueron ajustadas por el peso de la muestra y se expresaron en microgramos por gramo de tejido óseo ( $\mu\text{g/g}$ ).

## **4.8. EUTANASIA Y TOMA DE MUESTRAS DE TEJIDOS**

Una vez realizada la última biopsia y bajo los efectos de la sedación administrada para ésta, se procede a la eutanasia de los cerdos mediante una inyección de pentobarbital sódico 18% 200mg/kg y 30-80 meq de cloruro de potasio siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Veterinarios (242) . Realizamos entonces un abordaje posterior de la zona lumbar y disección de la columna lumbar manteniendo la musculatura anterior. Se realizó una búsqueda de escapes anteriores o intracanal. En los animales en los que se encontraron fugas de cemento se tomó muestras de las mismas para su posterior análisis histológico marcando la zona de contacto del cemento con el tejido con tinta china. El cadáver se eliminó según las normas vigentes.



*Imagen 27: Extracción de muestra de medula en contacto con escape de cemento intracanal. Detalle de cemento extravasado en contacto con la médula.*

En ese mismo procedimiento se tomaron muestras de tejido renal (polo inferior del riñón izquierdo), pulmonar (lóbulo medio del pulmón izquierdo) a través de una toracotomía y hepático( lóbulo izquierdo hepático). Todas las muestras se mantuvieron fijadas en formol hasta su análisis posterior.

## **4.9. ESTUDIO HISTOLÓGICO DE LAS MUESTRAS**

Todas las muestras de tejidos recogidas fueron sometidas a un proceso de deshidratación con etanol y aclaramiento con xilol. Tras este proceso las muestras fueron incluidas en parafina y cortadas en láminas de espesor de 5  $\mu\text{m}$  con un micrótopo de rotación. Las muestras fueron teñidas con hematoxilina eosina.

Todas las muestras preparadas fueron enviadas a un especialista en Anatomía Patológica del Instituto Valenciano de Anatomía Patológica que las evaluó en busca de alteraciones que pudieran tener relación con el procedimiento quirúrgico o el efecto de la difusión de los fármacos sin conocer a qué grupo pertenecía cada animal.

## 4.10. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Todos los análisis descriptivos y estadísticos se han realizado con un software IBM SPSS (v21.0 para sistema operativo MacOS, SPSS Inc. Chicago, IL).

Hemos realizado el estudio en dos grupos de 10 animales. Aunque se considera que en estudios de experimentación “*in vivo*” 6 animales por grupo pueden ser suficiente, encontramos que dos grupos de 10 animales son aceptables como tamaño muestral según el método de cálculo de tamaño muestral llamado “ecuación de los recursos” publicado por Charan (243) .

Tras comprobar que las variables cuantitativas estudiadas (peso de los animales, hemoglobina, hematocrito, hematíes, plaquetas, leucocitos, urea, creatinina, AST, ALT, GGT) no cumplen criterios de normalidad, los estudios comparativos entre grupos se han realizado con la prueba no paramétrica test U Mann-Whitney. Todos los test de hipótesis se realizaron a dos colas con  $\alpha = 0.05$ . El nivel de significación tomado fue  $p = 0.05$ .



# 5. RESULTADOS



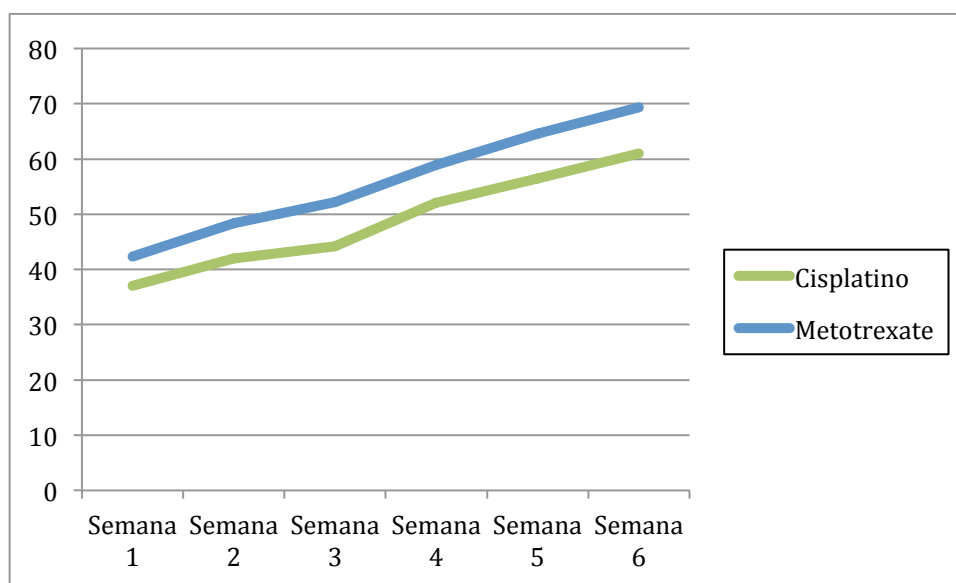


## 5.1. ANIMALES

20 cerdos de raza Large-White-/Landrace todos hembras fueron intervenidos, 10 en el grupo cisplatino y 10 en el grupo metotrexato. El peso de los animales fue medido y registrado desde el inicio del estudio hasta la eutanasia de los animales.

	Cisplatino				Metotrexato				p
	Mediana	Rango inter	Media	Desv est	Mediana	Rango inter	Media	Desv est	
Peso inicial	37,5	5,25	36,8	3,36	42	10	42,3	7,47	0,075
Semana 1	42,5	4,75	42	3,95	47,5	9,5	48,4	6,9	0,029
Semana 2	44,5	4,75	44,2	3,05	50	9,25	52,2	7,64	0,002
Semana 3	52,5	4,25	52,1	3,81	56,25	9,75	58,95	8,16	0,015
Semana 4	58	4,5	56,5	4,48	64	11,13	64,65	7,54	0,005
Semana 5	62,5	6	61	5,01	69,5	12	69,4	9,09	0,019

*Tabla 12: Análisis descriptivo y comparativa de la evolución del peso de los animales en los dos grupos. (Test estadístico: U de Mann Whitney)*



*Gráfico 1. Evolución de la media del peso de los animales por grupos.*

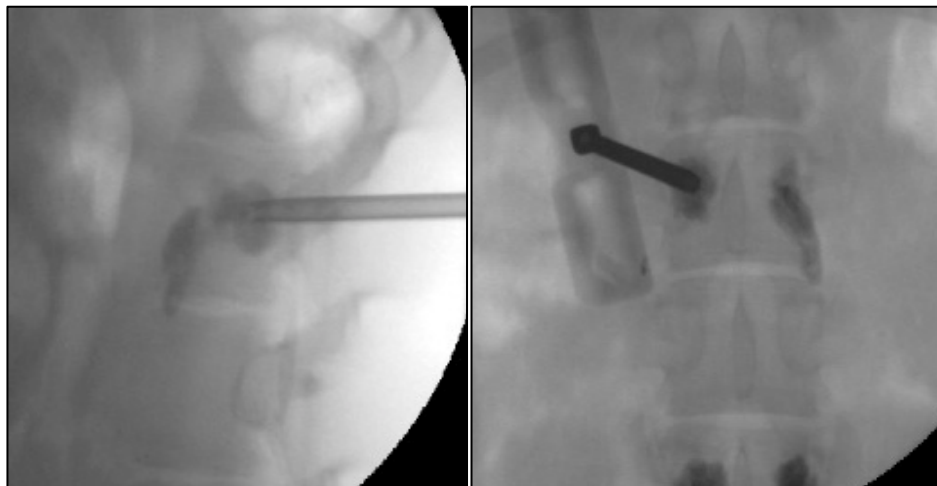
Observamos que la evolución del peso en los animales siguió un mismo patrón pero el peso medio en el grupo metotrexato fue mayor desde el inicio del

estudio. Aunque encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a partir de la primera semana de tratamiento, el gráfico1 muestra un aumento paralelo del peso en ambos grupos durante el experimento.

Ninguno de los animales falleció durante el estudio. Tras las intervenciones quirúrgicas los animales presentaron una correcta función motora de las extremidades inferiores. Sólo uno de los animales en el grupo cisplatino presentó cierta torpeza en sus movimientos durante las primeras 72 horas postquirúrgicas, sin presentar escaras por decúbito u otros síntomas y que se resolvió completamente. Un animal de cada grupo presentó diarrea que se resolvió con la administración de fluidoterapia en los dos casos.

## **5.2. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO Y BIOPSIAS TRANSPEDICULARES**

Durante la realización de las vertebroplastias no ocurrió ninguna complicación grave. Se produjeron escapes anteriores de cemento durante la intervención en 5 casos: 2 en el grupo cisplatino y 3 en el grupo metotrexato.



*Imagen 28 : Escape anterior en nivel superior (L2) en uno de los animales del grupo cisplatino.*

Durante las biopsias óseas semanales tampoco ocurrió ninguna incidencia grave. En un caso ocurrió una fractura pedicular en el grupo cisplatino debido a que hubo que realizar varias pasadas para obtener muestra suficiente para realizar el análisis de fármaco en tejido óseo. El diagnóstico se realizó *in situ* ya que al introducir el trocar se perdió el contacto con la cortical medial del pedículo. En cualquier caso no tuvo repercusión clínica ya que en el postoperatorio el animal presentó una recuperación normal sin alteraciones locomotoras o de otro tipo por lo que no se realizó ningún estudio posterior radiológico para comprobar el estado del pedículo.

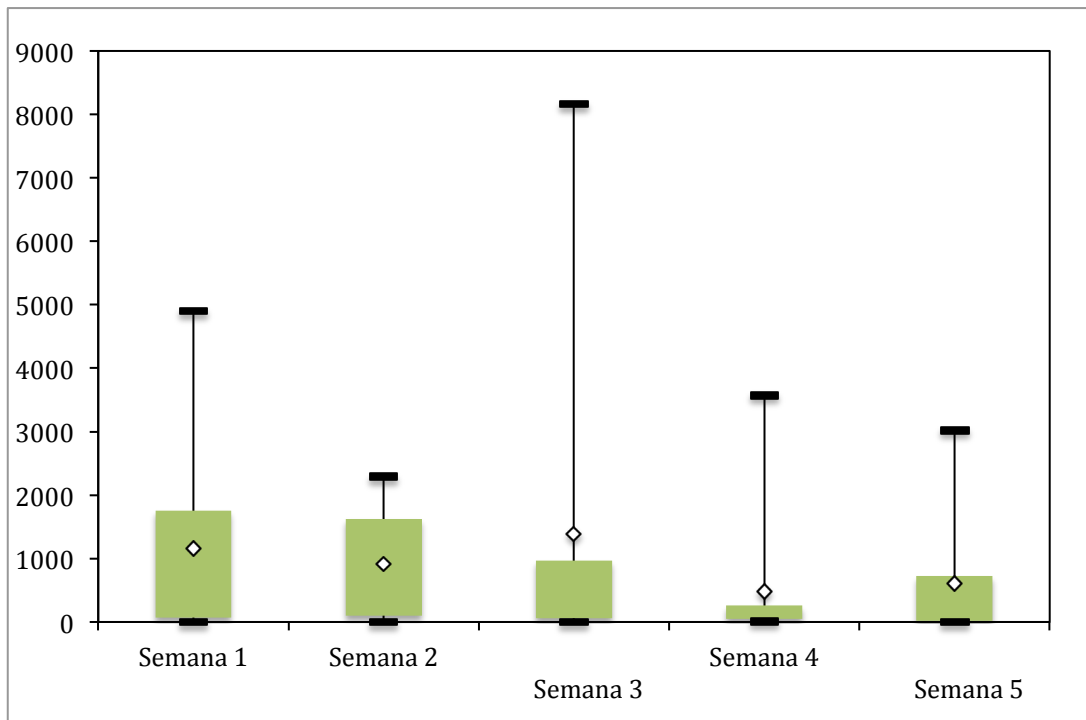
### 5.3. ESTUDIO DE LA DIFUSIÓN LOCAL DE LOS FÁRMACOS

Encontramos cisplatino y metotrexato en tejido óseo vertebral pasadas 5 semanas de la vertebroplastia.

Los resultados de la medición media semanal de concentración de cisplatino en hueso están resumidos en la tabla 13 y representados en el gráfico 2. Hemos observado la mayor concentración media de cisplatino en hueso en las muestras obtenidas en la tercera semana postquirúrgica (media 1394,60  $\mu\text{g/g}$  hueso). En la quinta semana y última del experimento el nivel medio de cisplatino en hueso fue de 600,50  $\mu\text{g/g}$  hueso.

Tratamiento		Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Mediana	Rango intercuart
Cisplatino	Semana 1	,00	4903	1160,30	1532,72	590,50	1937,75
	Semana 2	,00	2285	920,20	887,28	810,50	1645,25
	Semana 3	1,00	8166	1394,60	2510,08	539	1381,75
	Semana 4	6,00	3571	482,10	1098,14	87,50	331,75
	Semana 5	,00	3012	600,50	914,74	340	748,25

*Tabla 13 : Concentraciones de cisplatino en tejido óseo. ( $\mu\text{g/g}$  hueso)*

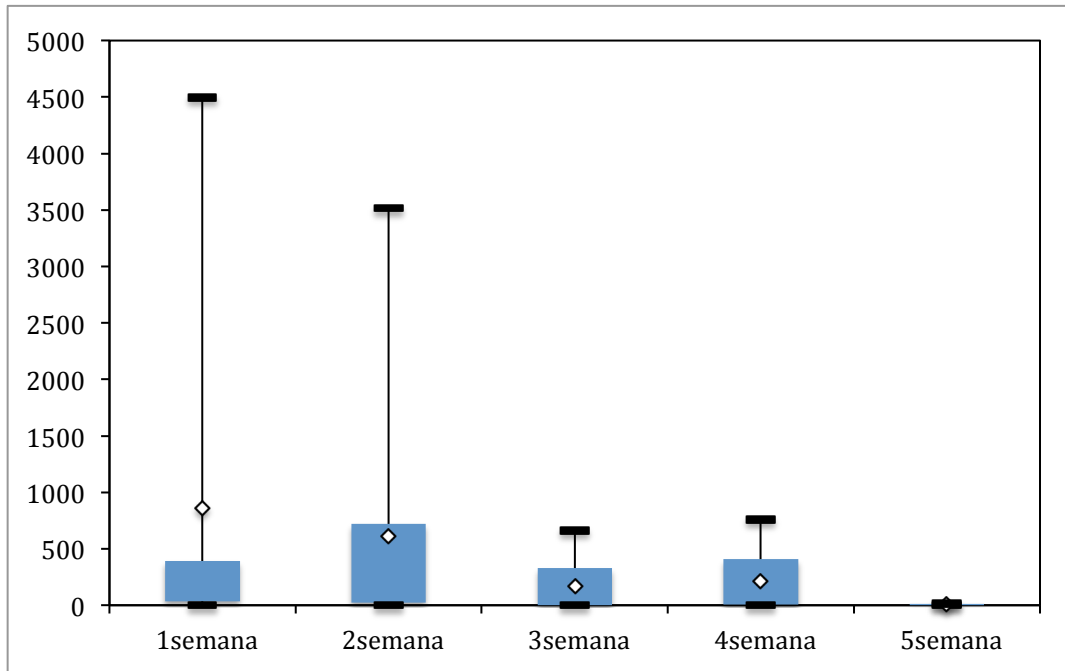


*Gráfico 2: Diagrama de cajas concentración media de cisplatino en hueso(µg/g hueso)*

La tabla 14 y el gráfico 3 muestran el análisis descriptivo de las concentraciones medias de metotrexato en hueso. En este grupo la concentración máxima en hueso la encontramos en la primera semana postquirúrgica (media 862.76 µg/g hueso). En la última semana la concentración descendió hasta niveles mínimos (media 7,53 µg/g hueso).

Tratamiento		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Mediana	Rango intercuart
Metotrexato	Semana 1	10	2,23	4496,96	862,76	590,50	139,94	1021,43
	Semana 2	10	2,27	3516,29	605,98	810,50	127,58	905,7
	Semana 3	10	,52	662,31	169,94	539	14,55	372,59
	Semana 4	10	,82	762,70	214,86	87,50	18,41	454,79
	Semana 5	10	,11	19,20	7,53	340	8,69	11,92

*Tabla 14 Concentraciones de metotrexato en tejido óseo (mcg/g hueso).*



*Gráfico 3: Diagrama de cajas concentración media de metotrexato en hueso (µg/g hueso)*

El gráfico 4 muestra las diferencias de concentraciones de los fármacos en tejido óseo y su evolución en el tiempo. Tal y cómo se aprecia en la imagen 29 , tras el análisis estadístico comparativo entre los dos grupos de tratamiento **sólo encontramos diferencias significativas en la 5º semana de tratamiento (p 0,035) en la que encontramos una concentración media de 600,60 µg/g hueso de cisplatino por 7,53 µg /g hueso de metotrexato.**

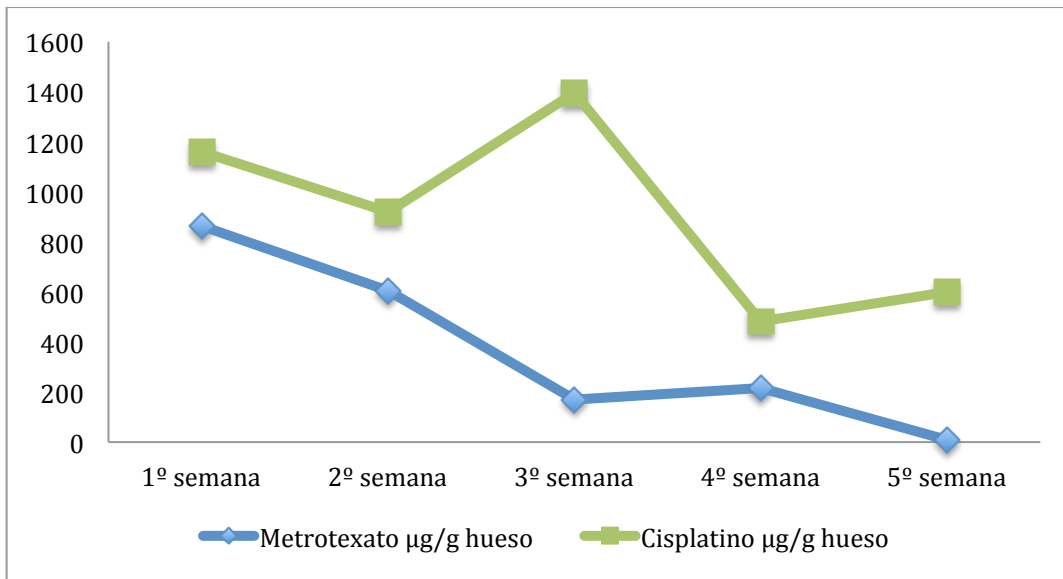


Gráfico 4: Gráfico de líneas concentración media de metotrexato y cisplatino en hueso(µg/g hueso)

Resumen de prueba de hipótesis				
	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Fcoenhueso1sem es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,481 <sub>1</sub>	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Fcoenhueso2sem es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,280 <sub>1</sub>	Retener la hipótesis nula.
3	La distribución de Fcoenhueso3sem es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,052 <sub>1</sub>	Retener la hipótesis nula.
4	La distribución de Fcoenhueso4sem es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,436 <sub>1</sub>	Retener la hipótesis nula.
5	La distribución de Fcoenhueso5sem es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,035 <sub>1</sub>	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

<sub>1</sub> Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

Imagen 29: Resumen prueba de hipótesis (U de Mann-Whitney) comparativa concentración fármaco en hueso.

## 5.4. ESTUDIO DE LA DIFUSIÓN SISTEMICA DE LOS FÁRMACOS

Encontramos niveles plasmáticos de cisplatino y metotrexato durante las primeras 72 horas tras la vertebroplastia.

La tabla 15 muestra el análisis descriptivo de las mediciones de cisplatino en sangre. Y los resultados están representados en el gráfico 5. Observamos una difusión de fármaco a sangre a la media hora de la intervención, alcanzando el nivel máximo en la medición realizada a las 24 horas (media de 0,23  $\mu\text{mol/L}$ ). Pasadas 24 horas los niveles plasmáticos comenzaron a descender lentamente y a las 72 horas los niveles fueron ligeramente inferiores a los medidos a los 30 minutos de la intervención.

Tratamiento		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Mediana	Rango intercuartil
Cisplatino	Fcoenplasma30m	10	,06	,49	,19	,13	,16	,14
	Fcoenplasma8h	10	,09	,46	,20	,11	,15	,11
	Fcoenplasma24h	10	,08	,62	,22	,15	,17	,13
	Fcoenplasma48h	10	,12	,49	,20	,11	,17	,08
	Fcoenplasma72h	10	,09	,39	,15	,09	,12	,07

*Tabla 15: Concentración de cisplatino en plasma  $\mu\text{mol/L}$ .*

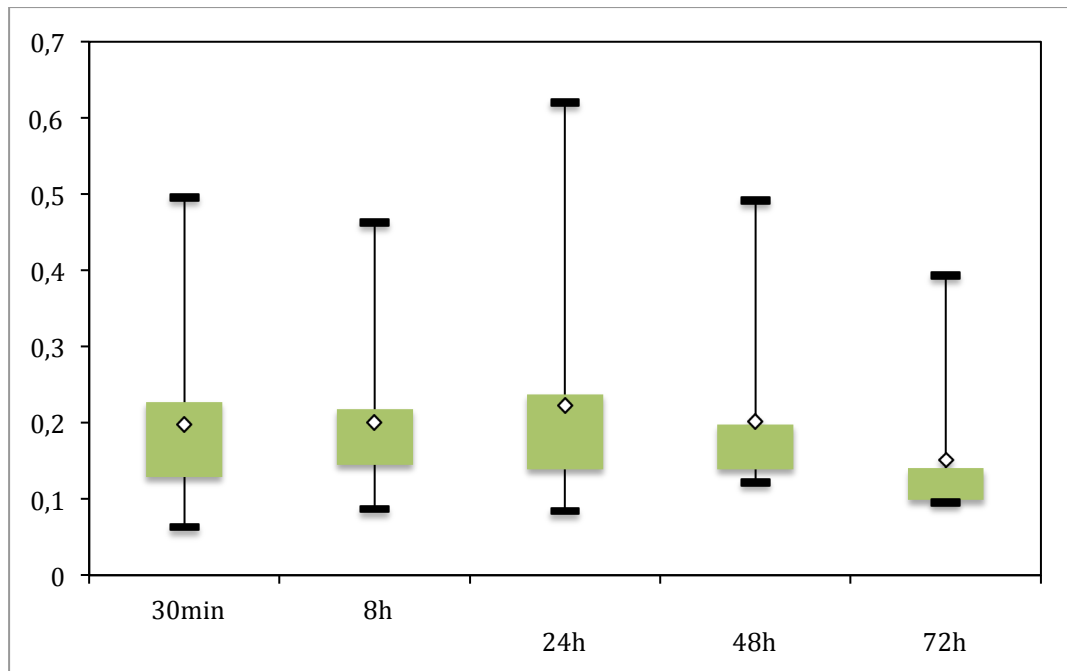


Gráfico 5: Diagrama de cajas concentración media de cisplatino en plasma ( $\mu\text{mol/L}$ ).

La tabla 16 muestra el análisis descriptivo de las mediciones de metotrexato en plasma sanguíneo y los resultados están representados en el gráfico 6. La difusión plasmática del metotrexato difiere de la del cisplatino. Igualmente a los 30 minutos encontramos fármaco en sangre y en este momento se dio el nivel máximo (media  $0,92 \mu\text{mol/L}$ ). Pasadas 24 horas de la vertebroplastia los niveles descendieron casi hasta niveles mínimos (media  $0,04 \mu\text{mol/L}$ ).

Tratamiento	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Mediana	Rango intercuartil
Metotrexate	Fcoenplasma30m	10	,12	3,12	,92	,89	,67 ,97
	Fcoenplasma8h	10	,11	1,29	,49	,34	,39 ,43
	Fcoenplasma24h	10	,02	,07	,04	,01	,04 ,02
	Fcoenplasma48h	10	,00	,04	,02	,01	,03 ,03
	Fcoenplasma72h	10	,01	,04	,02	,01	,02 ,01

Tabla16: Concentración de metotrexato en plasma  $\mu\text{mol/L}$ .



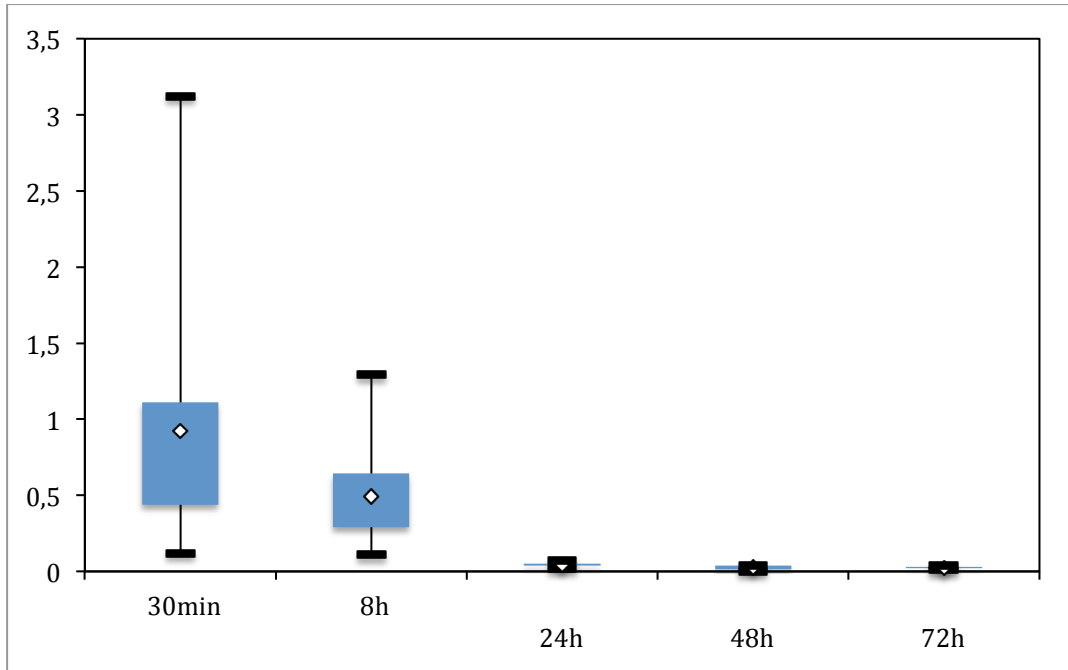


Gráfico 6: Diagrama de cajas concentración media de metotrexato en plasma ( $\mu\text{mol/L}$ ).

De los datos obtenidos podemos resumir que la salida de metotrexato desde el cemento al plasma sanguíneo ocurrió de manera más rápida y en una mayor concentración que la del cisplatino como podemos observar en el gráfico 7.

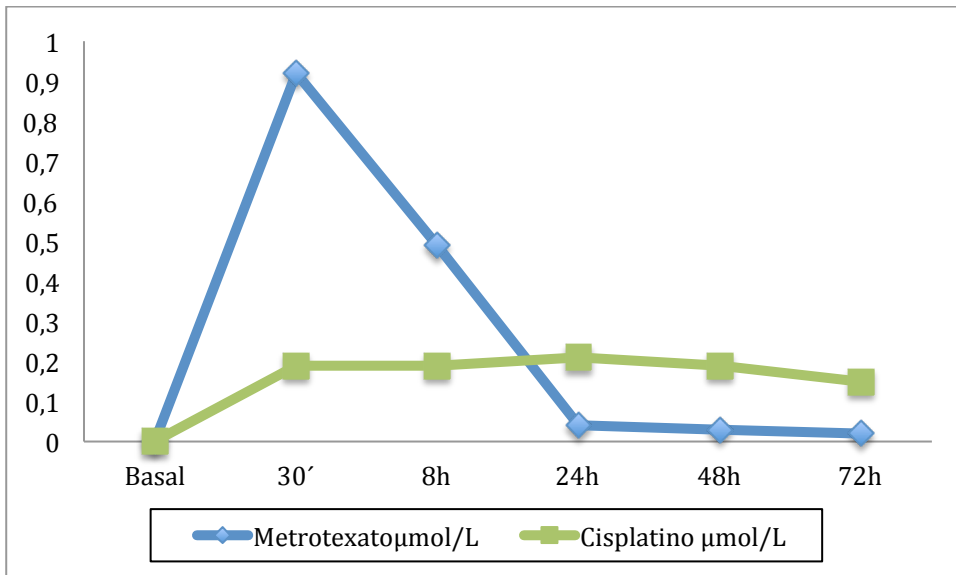


Gráfico 7: Gráfico de líneas concentración media de metotrexato y cisplatino en plasma ( $\mu\text{mol/L}$ ).

La imagen 30 muestra el resumen del análisis estadístico comparativo entre los dos grupos de tratamiento. **Encontramos diferencias significativas desde la primera medición a los 30 min hasta las 72 horas postquirúrgicas.**

**Resumen de prueba de hipótesis**

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de Fcoenplasma30m es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,004 <sub>1</sub>	Rechazar la hipótesis nula.
2	La distribución de Fcoenplasma8h es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,011 <sub>1</sub>	Rechazar la hipótesis nula.
3	La distribución de Fcoenplasma24h es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,000 <sub>1</sub>	Rechazar la hipótesis nula.
4	La distribución de Fcoenplasma48h es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,000 <sub>1</sub>	Rechazar la hipótesis nula.
5	La distribución de Fcoenplasma72h es la misma entre las categorías de Tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,000 <sub>1</sub>	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

<sub>1</sub> Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

*Imagen 30: Resumen prueba de hipótesis (U de Mann-Whitney) comparativa concentración fármaco en plasma.*

## **5.5. ANÁLISIS SANGUÍNEO**

### **5.5.1. HEMOGRAMA**

#### **Hemograma: hematíes, hematocrito y hemoglobina.**

Las tablas 17 y 18 muestran el análisis descriptivo de las mediciones de hematíes, hematocrito y hemoglobina comparando los grupos cisplatino y metotrexato. Los resultados se representan en los gráficos 8, 9 y 10.

Se encontraron diferencias significativas en los niveles de hematíes en la 2<sup>o</sup>, 4<sup>o</sup> y 5<sup>o</sup> semanas (tabla 19), siendo los valores medios superiores en el grupo cisplatino. También se encontraron diferencias significativas en los niveles de hemoglobina en la 5<sup>o</sup> semana,, con un valor medio mayor en el grupo cisplatino. **Aún así en los gráficos se observa en todo momento que los valores de hemoglobina, hematocrito y hematíes se encuentran dentro de los valores normales en los dos grupos de tratamiento.**

	<b>Cisplatino</b>				
	Media	Desv estandar	Min-Max	Mediana	Rango intercuartil
Hmbasal	6,67	0,39	6,04-7,24	6,63	,61
Hm72horas	6,41	0,66	5,64-7,82	6,21	,93
Hm1sem	6,21	0,46	5,6-6,83	6,14	,99
Hm2sem	6,49	0,62	5,5-7,67	6,34	,77
Hm3sem	6,55	0,68	5,24-7,36	6,64	1,21
Hm4sem	6,73	0,58	5,75-7,83	6,79	,53
Hm5sem	7,16	0,44	6,13-7,78	7,2	,38
Hctbasal	35,91	1,82	32,6-38,7	35,75	2,23
Hct72horas	34,19	2,42	31,4-38,8	33,55	4,35
Hct1sem	33,45	3,1	29,2-38,8	33,3	4,38
Hct2sem	34,76	2,85	31,3-38,8	34,25	5,28
Hct3sem	36,24	5,43	26,9-45,5	36,2	7,55
Hct4sem	35,62	3,06	30,5-42,4	35,35	2,93
Hct5sem	38,95	2,57	32,7-42	39,6	2,93
Hgbbasal	11,05	0,67	10-12,2	11,05	,98
Hgb72h	10,64	0,83	9,5-11,50	10,50	,98
Hgb1sem	10,09	0,76	8,9-9,10	10,65	,93
Hgb2sem	10,56	0,98	9,1-12,2	10,65	1,65
Hgb3sem	10,77	1,14	8,2-12,1	11,25	1,30
Hgb4sem	10,95	1,26	8,7-13,7	10,85	1,30
Hgb5sem	11,73	1,19	9,1-13,60	11,75	1,18

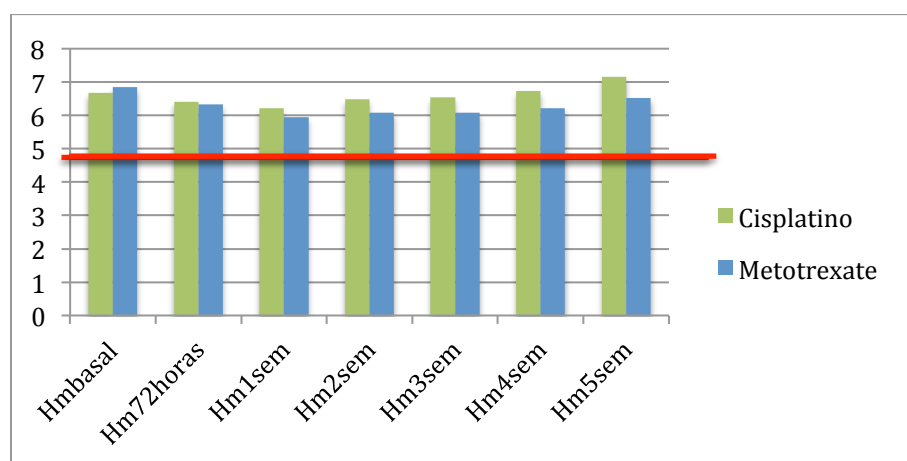
*Tabla 17 : Análisis descriptivo resultados hemograma cisplatino. (Hm: hemáties 10\*6/ $\mu$ L); Hgb:hemoglobina g/dL; Hct:hematocrito %).*

	<b>Metotrexato</b>				
	Media	Desv estandar	Min-Max	Mediana	Rango intercuartil
Hmbasal	6,85	0,83	5,49-7,78	11,3	2,68
Hm72horas	6,34	0,45	5,78-7,34	10,25	,88
Hm1sem	5,94	0,44	5,37-6,96	9,6	,63
Hm2sem	6,09	0,2	5,88-6,53	10,20	1
Hm3sem	6,09	0,52	5,31-6,92	10,38	1,1
Hm4sem	6,21	0,46	5,13-6,88	10,6	,5
Hm5sem	6,523	0,43	5,96-7,08	11	,9
Hctbasal	36,89	4,78	30,2-43	7,18	1,57
Hct72horas	33,86	1,88	31,9-37,1	6,29	,55
Hct1sem	34,39	3,99	30,9-44,3	5,92	,38
Hct2sem	35,01	2	32-38	6,03	,31
Hct3sem	34,45	3,03	3-38,90	6,07	,87
Hct4sem	34,88	2,32	30,2-39,1	6,23	,34
Hct5sem	38,32	4,99	33,8-48	6,48	,97
Hgbbasal	11,14	1,28	9,4-12,7	38,75	9,08
Hgb72h	10,34	0,69	9,5-10,7	33,3	3,2
Hgb1sem	9,69	0,39	9,3-10,4	32,9	4,4
Hgb2sem	10,2	0,47	9,5-10,7	35,05	3,2
Hgb3sem	10,29	0,87	8,7-11,8	34	5,2
Hgb4sem	10,51	0,72	8,8-11,6	34,75	2,18
Hgb5sem	10,98	0,49	10,2-11,7	36,5	5,6

*Tabla 18 : Análisis descriptivo resultados hemograma metotrexato. (Hm: hematíes 10\*6/ $\mu$ L); Hgb:hemoglobina g/dL; Hct:hematocrito %).*

	<b>p</b>
Hmbasal cisplatino-metotrexato	0,393
Hm72horas cisplatino-metotrexato	0,912
Hm1sem cisplatino-metotrexato	0,218
Hm2sem cisplatino-metotrexato	0,043
Hm3sem cisplatino-metotrexato	0,143
Hm4sem cisplatino-metotrexato	0,035
Hm5sem cisplatino-metotrexato	0,03
Hctbasal cisplatino-metotrexato	0,481
Hct72horas cisplatino-metotrexato	0,796
Hct1sem cisplatino-metotrexato	0,912
Hct2sem cisplatino-metotrexato	0,739
Hct3sem cisplatino-metotrexato	0,315
Hct4sem cisplatino-metotrexato	0,579
Hct5sem cisplatino-metotrexato	0,19
Hgbbasal cisplatino-metotrexato	0,853
Hgb72h cisplatino-metotrexato	0,436
Hgb1sem cisplatino-metotrexato	0,143
Hgb2sem cisplatino-metotrexato	0,436
Hgb3sem cisplatino-metotrexato	0,143
Hgb4sem cisplatino-metotrexato	0,28
Hgb5sem cisplatino-metotrexato	0,029

*Tabla 19 : Resumen prueba hipótesis (U de Mann Whitney) comparando los resultados del hemograma entre los grupos cisplatino y metotrexato.*



*Gráfico 8 : Evolución del número medio de hematíes en los grupos cisplatino y metotrexate. (Niveles normales :5-9 10\*6/μL)*

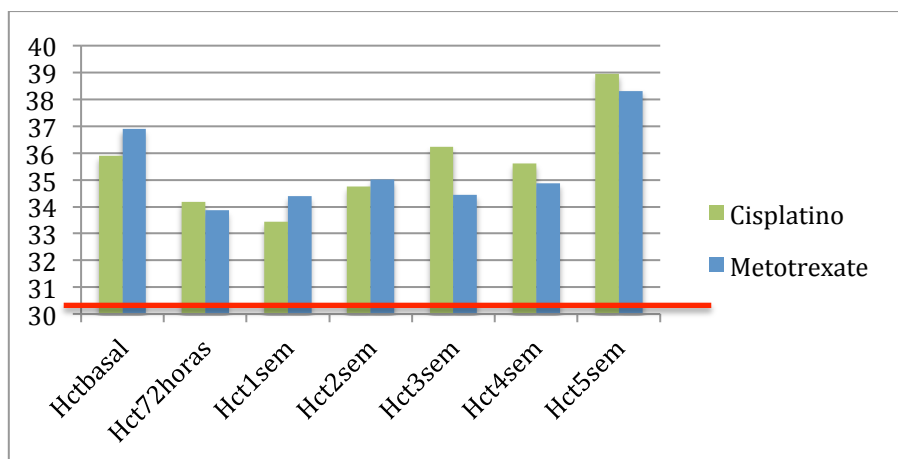


Gráfico 9 : Evolución del hematocrito medio en los grupos cisplatino y metotrexate. (Niveles normales : 30-50%)

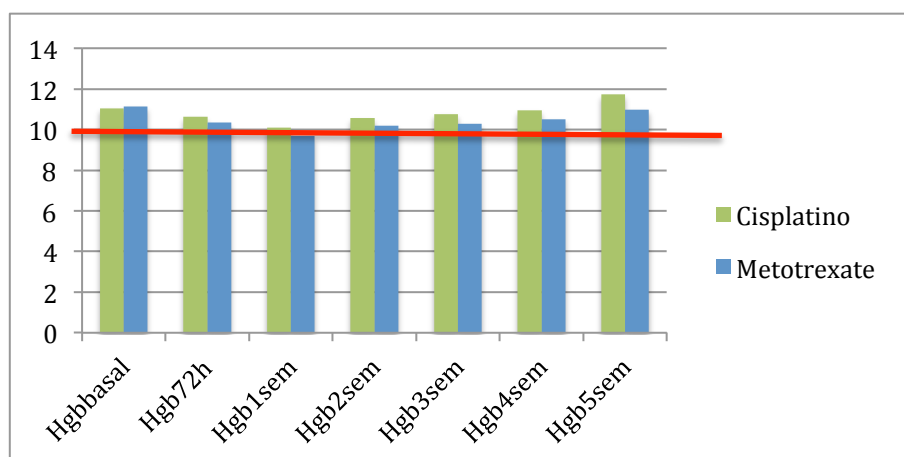


Gráfico 10 : Evolución de la hemoglobina media en los grupos cisplatino y metotrexate. (Niveles normales : 10-16 g/dL).

## Hemograma: plaquetas y leucocitos

Las tablas 20 y 21 muestran el análisis descriptivo de los resultados del análisis de leucocitos y plaquetas en el hemograma. Los resultados se representan en los gráficos 11 y 12.

Se encontraron diferencias significativas en los niveles de leucocitos en la 2°, 3° y 5° semanas (tabla 22), siendo los valores medios mayores en el grupo cisplatino. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de plaquetas en la 2° semana, con un valor medio mayor en el grupo cisplatino. **Aún así en los gráficos se observa que en todo momento los valores de leucocitos y plaquetas se encuentran dentro de los valores normales en los dos grupos de tratamiento.**

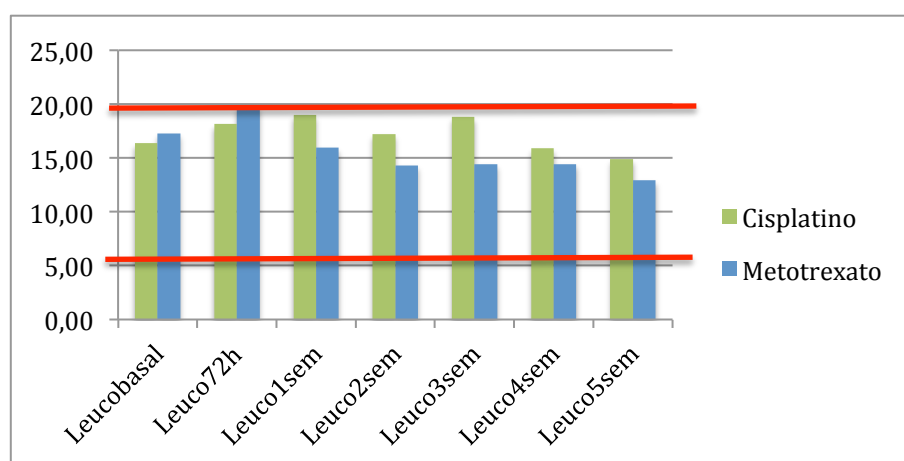
	<b>Cisplatino</b>				
	Media	Min-max	Desv. típ.	Mediana	Rango intercuartil
Leucobasal	16,36	9,54-27,46	5,02	15,41	3,59
Leuco72h	18,14	7,09-27,91	6,86	18,64	8,45
Leuco1sem	19,01	13,98-25,78	3,98	18,16	9,12
Leuco2sem	17,24	13,10-22,55	3,06	16,81	7,05
Leuco3sem	18,81	13,23-26,66	4,27	18,50	9,12
Leuco4sem	15,90	12,91-20,78	2,43	15,69	5,42
Leuco5sem	14,92	13,77-18,44	1,49	14,29	3,74
Plaqbasal	456,90	306-570	78,98	16,77	185,25
Plaq72h	390,80	267-539	79,43	20,36	98,25
PLaq1sem	499,60	209-651	116,73	16,43	402,75
Plaq2sem	439,90	185-623	144,88	14,04	410,75
Plaq3sem	392,40	277-500	77,64	14,14	282
Plaq4sem	361,70	167-467	94,28	14,91	193,75
Plaq5sem	312,90	132-414	90,61	12,42	156,25

*Tabla 20 : Análisis descriptivo resultados hemograma grupo tratamiento cisplatino. (Leuco: leucocitos  $10^3/\mu\text{L}$ ; PLaq: plaquetas  $10^3/\mu\text{L}$ ). (Test estadístico: U de Mann Whitney).*



	Metotrexato				
	Media	Min-max	Desv. tip.	Mediana	Rango intercuartil
Leucobasal	17,26	11,38-24,98	3,76	16,77	4,64
Leuco72h	19,75	12,11-29,54	4,94	20,36	6,43
Leuco1sem	15,94	12,07-18,62	2,25	16,43	4,06
Leuco2sem	14,33	11,79-18,85	2,07	14,04	2,54
Leuco3sem	14,43	8,94-18,87	3,18	14,14	4,80
Leuco4sem	14,45	9,47-18,79	3,09	14,91	4,69
Leuco5sem	12,92	11,23-15,68	1,45	12,42	2,44
Plaqbasal	408,20	160-653	143,08	388,5	185,25
Plaq72h	400,40	256-601	89,76	380	76
PLaq1sem	370,10	104-627	191,45	377	420,5
Plaq2sem	279,60	45-499	141,59	305,5	229,75
Plaq3sem	257,50	81-431	106,50	233,5	157
Plaq4sem	302,20	111-478	103,57	311,5	142,75
Plaq5sem	325,50	74-561	158,46	323	255

*Tabla 21 : Análisis descriptivo resultados hemograma grupo tratamiento metotrexato. (Leuco: leucocitos  $10^3/\mu\text{L}$ ; PLaq: plaquetas  $10^3/\mu\text{L}$ ). (Test estadístico: U de Mann Whitney).*



*Gráfico 11: Evolución de los leucocitos en los grupos cisplatino y metotrexate. (Niveles normales : 7-20  $10^3/\mu\text{L}$ ).*

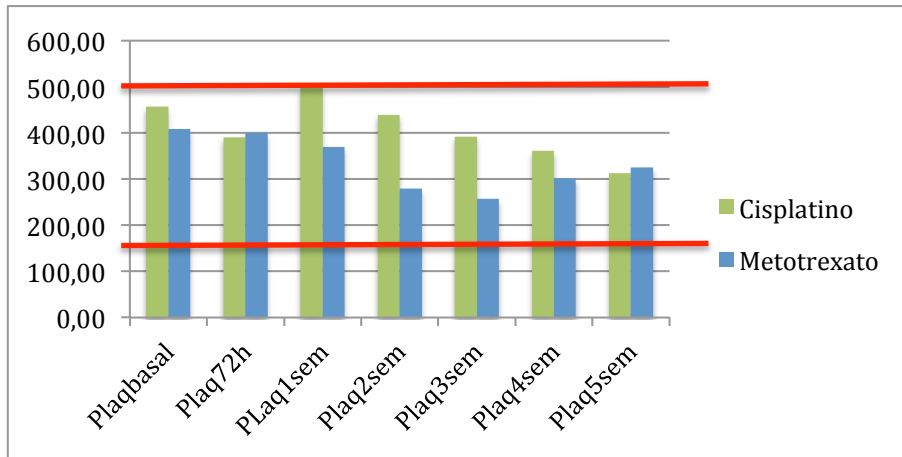


Gráfico 12: Evolución de las plaquetas en los grupos cisplatino y metotrexate.

(Niveles normales : 200-500  $10^3/uL$ ).

	p
Leucobasal cisplatino-metotrexato	,481
Leuco72h cisplatino-metotrexato	,529
Leuco1sem cisplatino-metotrexato	,052
Leuco2sem cisplatino-metotrexato	,023
Leuco3sem cisplatino-metotrexato	,023
Leuco4sem cisplatino-metotrexato	,393
Leuco5sem cisplatino-metotrexato	,019
Plaqbasal cisplatino-metotrexato	,315
Pla72h cisplatino-metotrexato	,796
PLaq1sem cisplatino-metotrexato	,265
Pla2sem cisplatino-metotrexato	,035
Pla3sem cisplatino-metotrexato	,005
Pla4sem cisplatino-metotrexato	,123
Pla5sem cisplatino-metotrexato	,971

Tabla 22 : Resumen prueba de hipótesis (U de Mann Whitney) resultados hemograma (leucocitos y plaquetas) comparando grupos cisplatino y metotrexato.

## 5.5.2. ESTUDIO FUNCIÓN RENAL

Las tablas 23 y 24 muestran el análisis estadístico de los resultados de las pruebas de función renal (creatinina y urea) y la tabla 25 el resumen del análisis estadístico. Los resultados se representan en los gráficos 13 y 14.

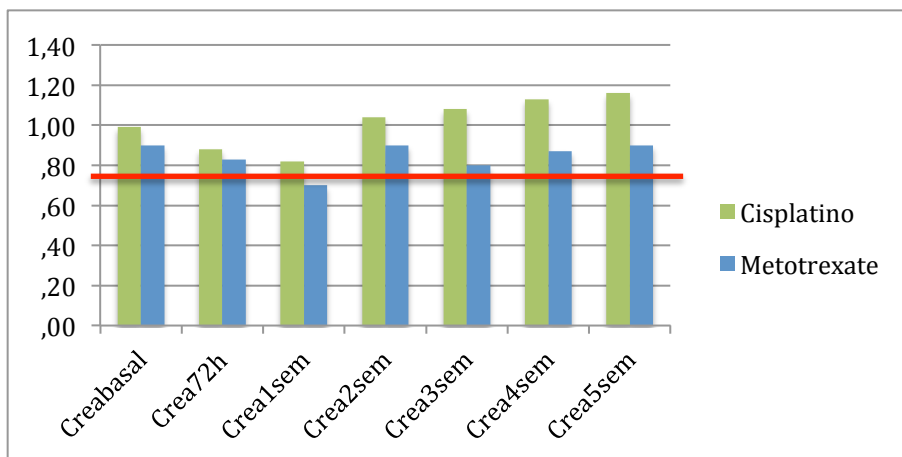
Encontramos diferencias significativas en los niveles de creatinina a las 72 horas de la intervención. En cuanto a la urea encontramos diferencias en los niveles basales, en la 3<sup>o</sup> semana y en la 5<sup>o</sup> semana. Los gráficos muestran que salvo en el grupo metotrexato en el que la creatinina media la primera semana postquirúrgica disminuyó, el resto de mediciones permanecieron en rango de valores normales en ambos grupos de tratamiento.

	Cisplatino				
	Media	Min-Max	Desv. típ.	Mediana	Rango intercuartil
Creabasal	,99	0,8-1,20	,11	1	,025
Crea72h	,88	0,7-1,2	,14	,85	,0175
Crea1sem	,82	0,7-1	,09	,8	,1175
Crea2sem	1,04	0,9-1,3	,14	1,05	,165
Crea3sem	1,08	0,9-1,3	,17	1,1	,295
Crea4sem	1,13	0,9-1,4	,18	1,15	,2525
Crea5sem	1,16	1-1,4	,14	1,15	,3025
Ureabasal	17,50	11,0-24,0	4,38	17	4
Urea72h	20,60	13-27	4,97	20,5	3
Urea1sem	21,10	11,0-33,0	6,40	21	6
Urea2sem	22,20	17-29	3,74	21	5
Urea3sem	28,00	18-37	5,27	29	14,25
Urea4sem	27,40	21-39	4,60	26,5	7,25
Urea5sem	25,10	21-33	3,87	24,5	7,75

*Tabla 23 : Análisis descriptivo resultados pruebas función renal comparando grupo cisplatino. (Crea: creatinina mg/dL; Urea mg/dL).*

	<b>Metotrexato</b>				
	Media	Min-Max	Desv. típ.	Mediana	Rango intercuartil
Creabasal	,90	0,9-1,31	,13	1,06	,2
Crea72h	,83	0,83-1,4	,18	1,03	,31
Crea1sem	,70	0,7-1,3	,18	,96	,275
Crea2sem	,90	0,9-1,2	,11	1,04	,18
Crea3sem	,80	0,8-1,38	,21	1,15	,41
Crea4sem	,87	0,87-1,54	,21	1,19	,33
Crea5sem	,90	0,9-1,51	,20	1,15	,33
Ureabasal	15,00	15-28	4,01	23	7
Urea72h	18,00	18-43	7,03	24,5	7,75
Urea1sem	15,00	15-36	6,33	25	10
Urea2sem	17,00	17-29	3,65	21,5	5,5
Urea3sem	15,00	15-30	5,05	22,5	9,25
Urea4sem	20,00	20-36	6,26	22,5	11,25
Urea5sem	17,00	17-25	2,72	21	4,5

*Tabla 24 : Análisis descriptivo resultados pruebas función renal comparando grupo metotrexato. (Crea: creatinina mg/dL; Urea mg/dL).*



*Gráfico 13: Evolución de los niveles de creatinina en los grupos cisplatino y metotrexate. (Niveles normales : 0,8-2,3mg/dl).*

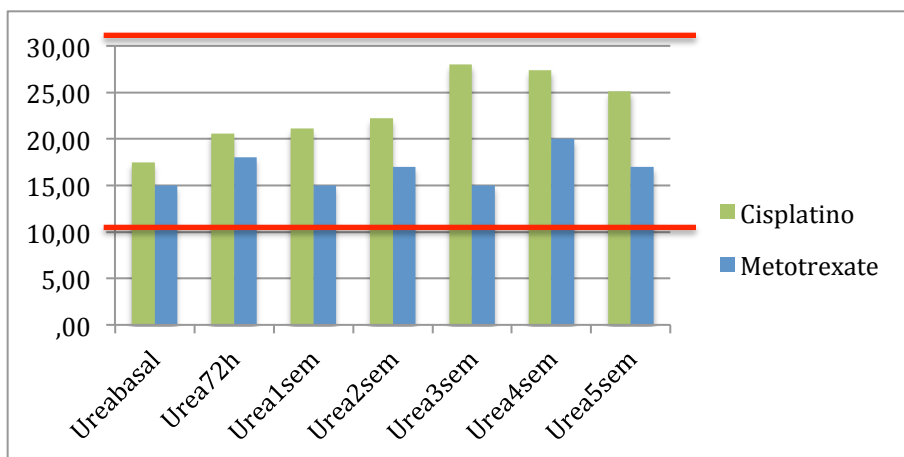


Gráfico 14: Evolución de los niveles de urea en los grupos cisplatino y metotrexate. (Niveles normales :10-30 mg/dl).

	<b>p</b>
Creabasal cisplatino-metotrexato	,123
Crea72h cisplatino-metotrexato	,011
Crea1sem cisplatino-metotrexato	,075
Crea2sem cisplatino-metotrexato	,796
Crea3sem cisplatino-metotrexato	,393
Crea4sem cisplatino-metotrexato	,739
Crea5sem cisplatino-metotrexato	1
Urea basal cisplatino-metotrexato	,029
Urea72h cisplatino-metotrexato	,052
Urea1sem cisplatino-metotrexato	,247
Urea2sem cisplatino-metotrexato	,912
Urea3sem cisplatino-metotrexato	,023
Urea4sem cisplatino-metotrexato	,353
Urea5sem cisplatino-metotrexato	,029

Tabla 25 : Resumen prueba de hipótesis (U de Mann Whitney) resultados pruebas función renal comparando grupos cisplatino y metotrexato.

### 5.5.3. ESTUDIO FUNCIÓN HEPÁTICA

Las tabla 26 y 27 muestra el análisis estadístico de los resultados de las pruebas de función hepática (AST,ALT,GGT). Los resultados se representan en los gráficos 15, 16 y 17.

No hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en ninguna de las enzimas analizadas (tabla 28). **En todo momento los valores medios obtenidos han permanecido en el rango de valores normales.**

	Cisplatino				
	Media	Min-Max	Desv est	Mediana	Rango intercuartil
ASTbasal	38,2	24-48	7,28	38,5	18
AST72h	43,5	17-112	30,84	28	49,25
AST1sem	30,7	20-45	8,81	29,5	21,25
AST2sem	41,2	24-92	22,76	33,5	21
AST3sem	27,2	20-41	7,33	26,5	10,5
AST4sem	31,6	23-47	11,81	26,5	16,25
AST5sem	29,1	20-42	6,67	29	15
ALTbasal	31,4	16-45	8,07	33,5	10
ALT72h	35,9	27-44	5,26	36	13,5
ALT1sem	26,2	21-33	3,16	25,5	6
ALT2sem	30,7	16-43	9,18	31	9,75
ALT3sem	28,1	19-37	8,08	30	7
ALT4sem	26,9	14-39	7,20	25	8,25
ALT5sem	29,1	19-44	6,19	28	5,5
GGTbasal	40,8	30-62	11,04	37	16,25
GGT72h	41,9	29-69	11,20	40,5	14
GGT1sem	37,1	26-58	11,00	32	11,25
GGT2sem	44,9	23-102	22,63	38	11,25
GGT3sem	35,2	24-57	9,17	32,5	7
GGT4sem	36,4	21-58	10,73	32	14,5
GGT5sem	38,7	24-70	13,15	36	11

*Tabla 26 Análisis descriptivo resultados pruebas función hepática grupo cisplatino. (AST: aspartato aminotransferasa U/l ;ALT: alanine aminotransferase U/l; GGT: gamaglutamil transferasa U/l).*

	<b>Metotrexato</b>				
	Media	Min-Max	Desv est	Mediana	Rango intercuartil
ASTbasal	39	20-74	17,51	34	22
AST72h	24,5	0-47	12,96	22	13,5
AST1sem	35,4	15-75	19,82	29	34,5
AST2sem	33,2	20-43	8,38	33,5	15,75
AST3sem	40,1	20-136	34,56	30,5	18
AST4sem	25,5	17-51	10,14	20	9
AST5sem	31,8	16-70	17,54	26,5	24,5
ALTbasal	32,1	19-46	8,85	31,5	14
ALT72h	33,1	20-46	8,20	32,5	14,25
ALT1sem	29,2	17-46	8,44	28,5	13,25
ALT2sem	32,7	20-46	7,06	32	8,5
ALT3sem	37,3	19-107	25,48	29	7,75
ALT4sem	27,6	22-33	3,89	28	7
ALT5sem	29,9	19-38	6,06	31,5	8,75
GGTbasal	40,9	21-53	10,44	44	17
GGT72h	36	18-49	8,71	36	9,25
GGT1sem	40,7	27-56	9,66	40,5	14
GGT2sem	42,7	34-76	12,34	39	5,75
GGT3sem	36,5	28-48	6,00	35,5	8,5
GGT4sem	36,3	29-64	10,41	32,5	8
GGT5sem	39,9	29-63	9,73	40	10,25

*Tabla 27 Análisis descriptivo resultados pruebas función hepática grupo metotrexato. (AST: aspartato aminotransferasa U/l ;ALT: alanine aminotransferase U/l; GGT: gamaglutamil transferasa U/l) .*

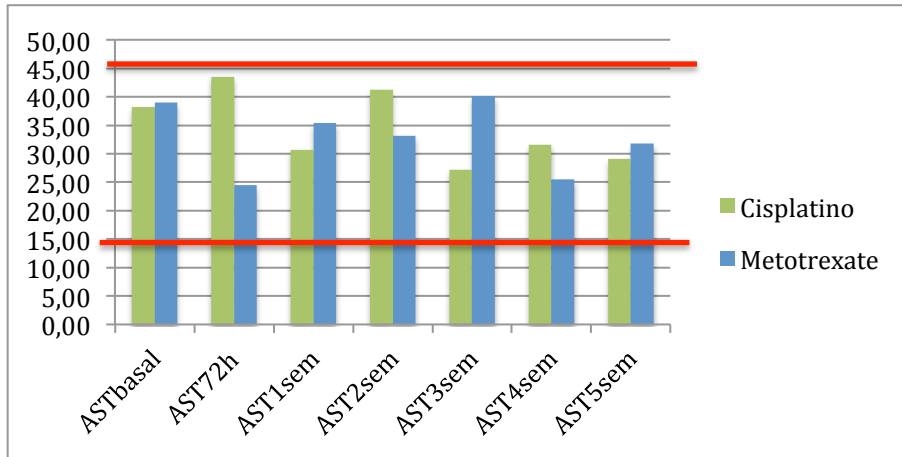


Gráfico 15: Evolución de los niveles de AST en los grupos cisplatino y metotrexate. (Niveles normales :17-45 U/l).

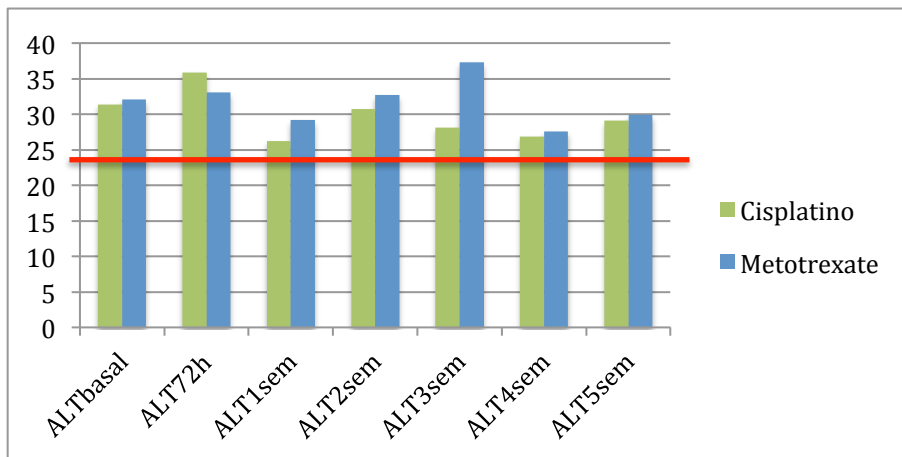


Gráfico 16 : Evolución de los niveles de ALT en los grupos cisplatino y metotrexate. (Niveles normales :25-50 U/l).



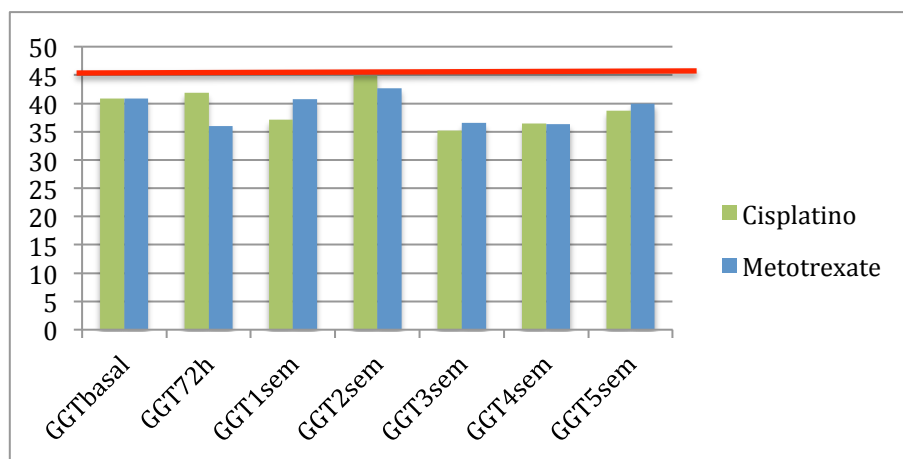


Gráfico 17: Evolución de los niveles de GGT en los grupos cisplatino y metotrexate. (Niveles normales :<45 U/l).

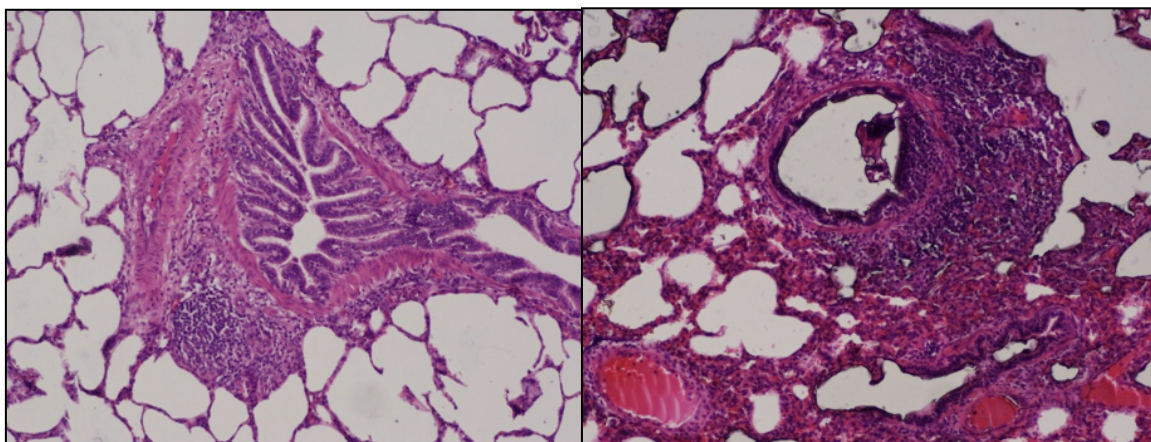
	p
ASTbasal cisplatino-metotrexato	,481
AST72h cisplatino-metotrexato	,075
AST1sem cisplatino-metotrexato	,971
AST2sem cisplatino-metotrexato	,912
AST3sem cisplatino-metotrexato	,280
AST4sem cisplatino-metotrexato	,089
AST5sem cisplatino-metotrexato	,631
ALTbasal cisplatino-metotrexato	1
ALT72h cisplatino-metotrexato	,393
ALT1sem cisplatino-metotrexato	,393
ALT2sem cisplatino-metotrexato	,796
ALT3sem cisplatino-metotrexato	,971
ALT4sem cisplatino-metotrexato	,579
ALT5sem cisplatino-metotrexato	,315
GGTbasal cisplatino-metotrexato	,796
GGT72h cisplatino-metotrexato	,280
GGT1sem cisplatino-metotrexato	,218
GGT2sem cisplatino-metotrexato	,579
GGT3sem cisplatino-metotrexato	,481
GGT4sem cisplatino-metotrexato	,971
GGT5sem cisplatino-metotrexato	,529

Tabla 28: Resumen prueba de hipótesis (U de Mann Whitney) resultados pruebas función hepática comparando grupos cisplatino y metotrexato.

## 5.6. ESTUDIO HISTOLÓGICO

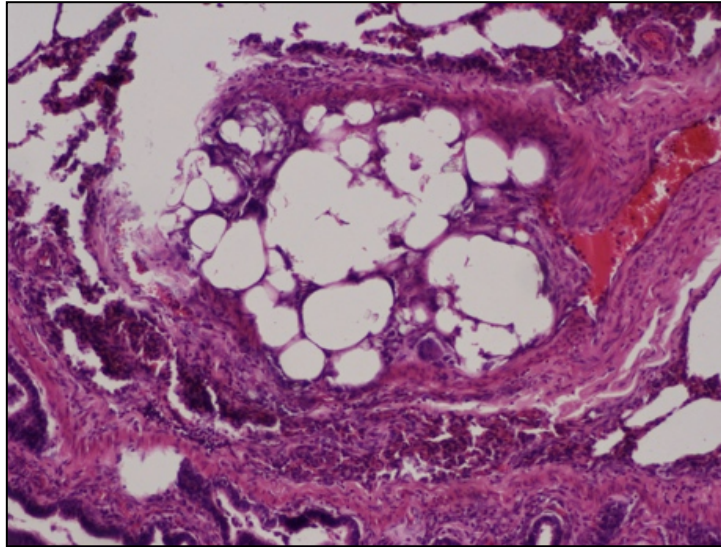
El estudio de los diferentes tejidos (renal, hepático y pulmonar) no mostró ninguna alteración debida al efecto de los fármacos. Sí que se han observado diferentes lesiones que podrían considerarse “no tóxicas” que describimos a continuación.

En el grupo de metotrexato encontramos muestras de dos animales en las que se observó una bronquiolitis linfocítica (imagen 31) seguramente asociada a una infección respiratoria no relevante.



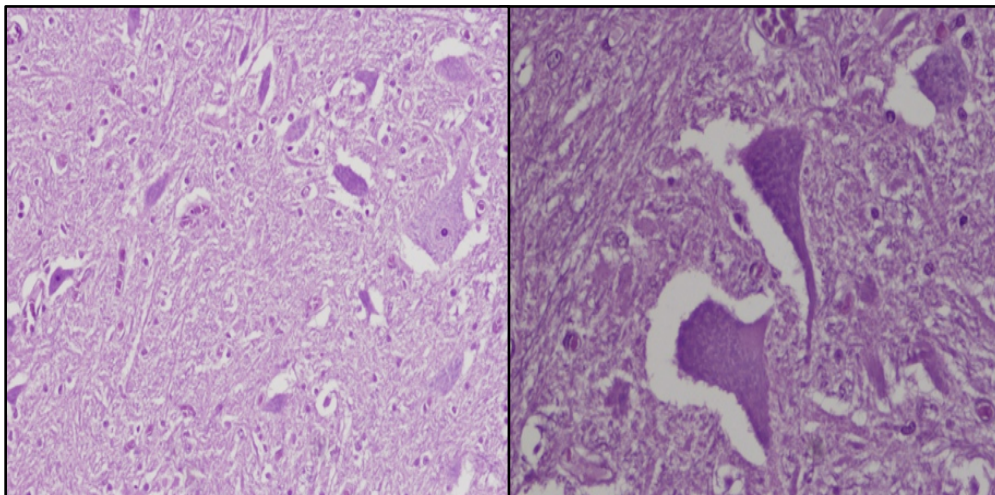
*Imagen 31: Cortes histológicos de tejido pulmonar tinción hematoxilina-eosina en los que se observan dos casos de bronquiolitis linfocitaria.*

Además encontramos en una de las muestras en el grupo metotrexato una imagen de embolismo graso en probable relación al procedimiento quirúrgico (imagen 32).

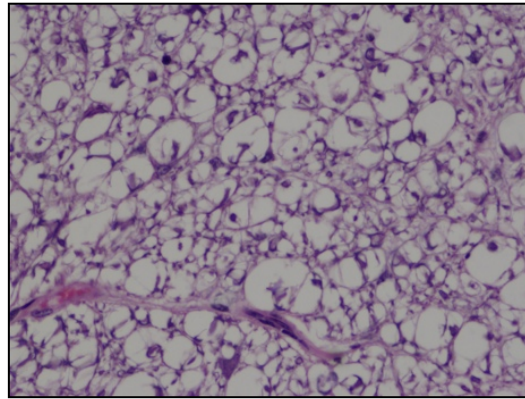


*Imagen 32 : Corte histológico de tejido pulmonar tinción hematoxilina-eosina en el que se observa un embolismo graso.*

Durante la disección de las columnas lumbares se encontraron 3 casos de escape intracanal en el grupo cisplatino y ninguno en el grupo metotrexate. En los casos con escape intracanal encontrados observamos hallazgos en dos de los tres casos. En un caso encontramos una imagen de picnosis nuclear (imagen 33) y en otro una imagen de espongirosis celular (imagen 34). En cuanto al análisis histológico del músculo en contacto con el cemento en los casos de escapes anteriores no se encontró ninguna alteración en los tejidos.



*Imagen 33: Corte histológico de médula espinal tinción hematoxilina-eosina. En la imagen de la derecha se muestra detalle ampliado de picnosis nuclear*



*Imagen 34: Corte histológico de médula espinal tinción hematoxilina-eosina.  
Imagen de vacuolización-espongiosis.*

## **6. DISCUSIÓN**



## 6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MODELO

Para poder estudiar el comportamiento de los fármacos difundidos desde el PMMA introducido en la vertebra tras una vertebroplastia decidimos utilizar un modelo experimental *in vivo* en cerdos.

### 6.1.1. MODELO ANIMAL

Aunque existen diversos modelos animales de vertebroplastia en animales como corderos, conejos, cerdos (244–247), el principal motivo por el que hemos empleado este modelo animal en cerdos es que debido a la morfología y el tamaño de la vertebra del cerdo el modelo de vertebroplastia es muy similar al que utilizamos en la clínica práctica en nuestros pacientes. De hecho el instrumental que hemos empleado es el mismo.

Las vertebrae del cerdo y del humano son muy similares. Busscher (248) realizó un estudio anatómico comparativo entre vertebrae humanas y porcinas mediante TC. Las alturas del cuerpo vertebral fueron muy similares en las vértebras humanas y porcinas. Sin embargo, la anchura y la profundidad de las platillos vertebrales aumentaron más caudalmente en la columna vertebral humana. Esta diferencia probablemente sea debido a la posición en bipedestación de los humanos. Además la columna vertebral humana requiere de cuerpos vertebrales caudales relativamente grandes para equilibrar las cargas longitudinales superiores. Las vertebrae porcinas son más pequeñas y estrechas en el plano anteroposterior, especialmente en el tercio medio del cuerpo vertebral y el platillo vertebral es menos concavo (Imagen 35). Esto puede condicionar mínimos cambios en la técnica quirúrgica a la hora de introducir las cánulas o los tornillos pediculares, sobre todo si queremos evitar escapes anteriores de cemento o protrusion anterior de los tornillos. Al introducir las cánulas hemos de ser más convergentes que en la vertebra humana.



*Imagen 35: Corte sagital macroscópico de una de las vertebrares secadas. Se aprecia la estrechez en el tercio medio del cuerpo en el plano anteroposterior.*

Al comparar el ancho y la altura del pedículo, encontraron que estos son muy similares entre las vertebrares humanas y porcinas. Particularmente, el ancho del pedículo mostró semejanzas notables. La conclusión del estudio fue que las vértebras porcinas pueden ser un modelo representativo para la prueba de técnicas de instrumentación que involucren los pedículos. Esto incluye tanto técnicas de fijación con tornillos pediculares como técnicas transpediculares como la vertebroplastia. Esto también fue observado previamente por McLain (249) que utilizó vértebras L4 de cerdos Landrace inmaduros de 60 kg. Sin embargo Dath (250) encontró mayores valores para el ancho y la altura del pedículo en las vértebras porcinas, probablemente debido a que las columnas estudiadas pertenecían a animales más adultos (18-24 meses).

En nuestro estudio hemos utilizado animales jóvenes con un peso medio de 40 kg y un peso medio final de 65kg. La apófisis en anillo en el cerdo joven es la parte más débil en la vertebra de la columna lumbar y su daño puede producir degeneración discal o persistencia de la apófisis (251). Kang estudió el efecto de la colocación de PMMA cerca del disco en un modelo animal con cerdos inmaduros y encontró que el cemento bloqueó el aporte nutricional del disco provocando una degeneración precoz del mismo (252).

Por otro lado hay que considerar la posible lesión del cartílago neurocentral en animales inmaduros al introducir tornillos o cánulas de vertebroplastia



transpediculares. La lesión de esta estructura puede provocar un acortamiento de los pedículos que simula una estenosis de canal (253). Aunque no hemos realizado un estudio histológico de los discos adyacentes a los niveles en los que hemos realizado la vertebroplastia ni mediciones anatómicas de las vertebrae tratadas, no hemos observado alteraciones macroscópicas en la extracción de la columna lumbar de los animales. Puede que la duración de nuestro experimento haya sido muy corta para poder encontrar estas alteraciones.

Nuestro modelo de vertebroplastia en cerdo es una modificación del utilizado por Silva (59), ya que pertenecen a la misma línea de investigación. En su trabajo estudió el efecto de escapes de cemento masivos provocados anteriores al cuerpo vertebral y de los escapes intracanal. Lo que observó fue que a pesar del contacto del cemento con el saco dural, la duramadre y el líquido cefalorraquídeo actúan como aislantes de posibles efectos de la reacción exotérmica en la polimerización del PMMA. En otro estudio en los que se provocaron escapes masivos de cemento mezclado con cisplatino y metrotexate. Los escapes de cemento con cisplatino provocaron una necrosis en la médula espinal con paraplejia de los animales (239).

### **6.1.2. FÁRMACOS EMPLEADOS**

Para poder mezclar fármacos citostáticos con el cemento acrílico estos han de tener las siguientes características: ser termoestables, poder encontrarse en polvo y no afectar a las propiedades del cemento. Múltiples estudios han demostrado la difusión de fármacos citostáticos desde el cemento acrílico. Dos de los fármacos más utilizados en esos estudios son el metotrexato y el cisplatino.

El metotrexato es fármaco citotóxico utilizado desde los años 40 en el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas (254). Es un antimetabolito que actúa inhibiendo la dihidrofolato reductasa, enzima que participa en la formación de tetrahidrofolato necesario para la formación del nucleósido timidina. Nuevos datos sugieren que también interviene en la regulación de enzimas

mitocondriales involucradas en el metabolismo de serina y glicina que pueden influir en la sensibilidad de las células tumorales al MTX. El MTX inhibe parcialmente el sistema inmunitario y reduce la inflamación articular autoinmunitaria (255). Se utiliza como fármaco modulador de la enfermedad en el tratamiento de artritis reumatoide y de la psoriasis (256). Es usado en altas dosis ( $\geq 500 \text{ mg/m}^2$ ) como profilaxis de afectación del sistema nervioso central en pacientes con leucemia y linfoma y, como tratamiento de las metastasis leptomeníngicas, linfoma del sistema nervioso central y osteosarcoma. En bajas dosis ( $< 50 \text{ mg/m}^2$ ) se utiliza para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de mama, tumores desmoides, leucemia linfocítica de células T, leucemia linfocítica aguda y micosis .

Debido a que MTX no es un compuesto lipofílico, penetra sólo lentamente a través de barreras celulares intactas tales como el endotelio vascular. Las colecciones de fluidos del tercer espacio (por ejemplo, ascitis, derrames pleurales) pueden acumular altos niveles del fármaco que vuelan lentamente a la circulación mucho después de la dosis inicial. Casi el 90% de MTX se excreta sin cambios en la orina, la mayor parte a las 12 horas de la administración iv. Aunque el mecanismo de la excreción de MTX en el riñón humano no ha sido completamente aclarado, el hallazgo de que el aclaramiento de MTX excede el aclaramiento de creatinina en varios estudios sugiere que hay secreción tubular activa (257).

Al igual que otros fármacos anticancerígenos, el MTX tiene poca selectividad para las células tumorales y, su eficacia está limitada por la toxicidad sobre el tejido normal, particularmente el epitelio gastrointestinal (GI) y la médula ósea. Se puede administrar de manera intratecal por su baja neurotoxicidad (258), lo que demuestra seguridad en su empleo cerca de estructuras neurales como en el caso de la vertebroplastia.

Algunos de los efectos adversos del tratamiento con metotrexate (259) son:

- Hepatotoxicidad: MTX es potencialmente hepatotóxico a cualquier dosis. Sus manifestaciones pueden incluir desde una leve elevación de las

transaminasas a fibrosis o cirrosis hepáticas. La elevación de las transaminasas ocurre en 60-80% de los pacientes y se resuelve espontáneamente en 1-2 semanas.

- Manifestaciones gástricas: náuseas, vómitos, gastritis estomatitis.
- Toxicidad renal: aunque no es nefrotoxicidad puede afectar a los riñones de dos maneras (260)
  - Precipitación en el túbulo renal que induce daño tubular .
  - Disminución de la tasa de filtrado glomerular.

El fallo renal agudo asociado a MTX es típicamente no-oligúrico y se resuelve en casi todos los casos. El principal riesgo es que el aclaramiento de MTX disminuye lo que aumenta la concentración de MTX sistémico y por tanto su toxicidad.

- Toxicidad hematológica: la más frecuente es la macrocitosis. También puede ocurrir mielosupresión en casos de niveles sistémicos elevados de MTX mantenidos.
- Toxicidad pulmonar: el patrón de presentación más típico del MTX es la neumonitis por hipersensibilidad.
- Toxicidad neurológica: la encefalopatía aguda o subaguda es la complicación neurológica más importante del MTX y se resuelve espontáneamente y sin secuelas.
- Toxicidad dermatológica: aproximadamente un 15 % de los pacientes pueden desarrollar un rash cutáneo eritematoso, macular, prurítico en cuello y tronco . Algunos pacientes también presentan alopecia.

El cisplatino es un fármaco quimioterápico basado en un compuesto metálico (el platino) descubierto en los años 40. Sus propiedades citotóxicas se descubrieron en los años 60 y ya en los 70s era un componente clave de los tratamientos quimioterápicos de cánceres de células germinales. (261)

Su mecanismo de acción es por daño del ADN activando varias vías de transducción de señales (ATR, p53, p73 y MAPK) que culminan en la activación de la apoptosis. Estas señales apoptóticas, sin embargo, pueden atenuarse y

producir una resistencia que es una limitación importante de la quimioterapia basada en cisplatino (262).

La administración intravenosa de cisplatino produce una acumulación inicial en tejido y un aumento de los niveles plasmáticos durante un tiempo. El platino se une a varias proteínas plasmáticas, incluyendo albúmina, transferrina y gammaglobulina. Tres horas después de una inyección en bolo y dos horas después del final de una infusión de tres horas, el 90% del platino en plasma está unido a proteínas (263) Los niveles plasmáticos de cisplatino dependen de varios factores: la dosis acumulativa, el tiempo de seguimiento, la edad del paciente, la velocidad de filtración glomerular durante la quimioterapia, el uso de tiosulfato de sodio durante la quimioterapia con cisplatino y el método de administración. El cisplatino tiene un aclaramiento biliar (10%) y urinario (90%). La depuración urinaria del cisplatino se caracteriza por una fase inicial de excreción rápida (20 minutos), seguida de una segunda fase más lenta (60-70 min) y una tercera muy lenta. La efectividad del cisplatino y la aparición de efectos adversos dependen del modo de administración, de la dosis empleada y también de condiciones sistémicas y propias del individuo.

Los posibles efectos secundarios del cisplatino son:

- Gastrointestinales: hasta un 90% de los pacientes presentan síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos.
- Síntomas constitucionales: fiebre, hipoastenia, pérdida de peso, alteraciones ritmo vigilia-sueño.
- Neurotoxicidad (264),
  - Neuropatía periférica: simétrica y predominio sensitivo.
  - Ototoxicidad: en relación a la dosis administrada. Se trata de una pérdida de audición neurosensorial de frecuencias altas. Es casi siempre bilateral e irreversible. Se acompaña de tinitus y vértigo (265).
  - Encefalopatía : es raro y se ha observado tras la administración intraarterial. Es reversible.

- Nefrotoxicidad: la toxicidad celular sobre todo en el túbulo proximal, la vasoconstricción y los efectos proinflamatorios producen una disfunción renal que puede llegar a provocar fallo renal agudo.
- Toxicidad hematológica: el cisplatino produce anemia, leucopenia y trombocitopenia por la mielotoxicidad del cisplatino.

### **6.1.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA**

Hemos realizado la vertebroplastia imitando la técnica tal y como la hacemos en nuestra práctica clínica habitual. En los animales realizamos una vertebroplastia bipedicular en dos vértebras lumbares no consecutivas: segunda y cuarta vértebra lumbar. Como en el cerdo puede haber variabilidad en cuanto al número total de vértebras lumbares (6-7) hemos realizado el procedimiento en la segunda vertebra y cuarta vertebra desde la última vertebra torácica. El motivo de realizarlo en dos vértebras no consecutivas es la comodidad de manejo de los trócares, ya que hacer dos niveles consecutivos resulta más incómodo por la cercanía de las cánulas. En todo momento la introducción de las cánulas se realiza bajo visión de escopia directa en planos AP y L para asegurar la correcta colocación de las cánulas.

Una vez introducidos las cánulas procedemos a realizar la preparación del cemento con antineoplásico. Manualmente se mezclaron 500 mg de cisplatino o 1 g de metotrexato en polvo a 22,5g de polímero de cemento acrílico que después se añadió a los 9 milímetros de monómero para obtener el cemento a utilizar en el procedimiento. Hemos utilizado la mitad de cisplatino que de metotrexato porque en un estudio previo observamos neurotoxicidad en los animales tras el empleo de 1000mg de cisplatino (239). Ambos fármacos se presentaban en polvo, la adición de fármaco en líquido parece que aumenta la fragilidad del cemento aunque puede aumentar su capacidad de elución (266). Hemos realizado la mezcla manualmente del cemento y no en vacío porque la entrada de aire en el cemento aumenta la porosidad del mismo y esto favorece la difusión del fármaco desde el cemento. Aunque inicialmente se pensó que un aumento de la porosidad del cemento podía aumentar la fragilidad esto no se ha

demostrado. De hecho no se han encontrado diferencias biomecánicas entre cemento mezclado manualmente o en vacío (190). Además los sistemas de mezclado en vacío encarecen el procedimiento.

En nuestro modelo inyectamos 0,5cc de cemento por pedículo, un total de 1cc por vertebra. Otros estudios han realizado vertebroplastia con volúmenes mayores de cemento en cerdos (154). Utilizamos un menor volumen para evitar escapes de cemento anteriores, los cuales ocurrieron de igual manera.

#### **6.1.4. MEDICIÓN DE FÁRMACO EN SANGRE Y HUESO**

Para el estudio de los niveles plasmáticos utilizamos una vía central de la que extraemos muestras de plasma a los 30 minutos, 8 horas, 24 horas, 48 horas y 72 horas. Decidimos medir los niveles hasta pasados 3 días después de la intervención porque en el estudio previo encontramos que los niveles eran detectables hasta 3 días después de la intervención y en algunos animales hasta 7 días después pero en la mayoría desaparecían (239). Otros autores previamente habían encontrado un gran descenso de los niveles a partir del 3er día postoperatorio (224,228,230) aunque algunos han encontrado niveles plasmáticos en algunos estudios hasta pasados 15 días de la intervención quirúrgica.

Las biopsias vertebrales se realizaron de manera transpedicular en un lado de un nivel cada semana. Realizamos sólo una biopsia semanal por el limitado stock óseo de la vertebra del cerdo y así evitar complicaciones como fracturas patológicas. Al igual que la vertebroplastia la biopsia se ha realizado bajo visión de escopia directa, realizamos la punción y guíamos la cánula al cemento alrededor del cemento intravertebral hasta obtener un cilindro óseo.

El punto final del experimento lo establecimos a las 5 semanas después de la realización de vertebroplastia lo que supone una medición de fármacos hasta 40

días después de la inyección de cemento. No existen estudios previos que midan la concentración en tejido óseo de fármacos difundidos desde cemento. El trabajo que realiza el análisis más parecido es el de Wasserlauf (227) que encontró niveles en drenaje quirúrgico hasta 35 días después de la implantación de cemento.

Para medir los niveles de cisplatino en sangre y hueso realizamos un análisis de espectrometría de absorción atómica, método validado para el análisis de platino en líquidos biológicos como plasma y orina (267). El análisis del metotrexato se ha realizado mediante un inmunoensayo de fluorescencia polarizada, un método rápido y sencillo que se utiliza para la monitorización de niveles plasmáticos en pacientes en tratamiento con metotrexato (268).

## 6.2. VALORACIÓN DE RESULTADOS

Los objetivos principales de nuestro trabajo eran comprobar la difusión local y sistémica de fármacos citostáticos desde el cemento acrílico empleado en la vertebroplastia. Los resultados obtenidos confirman esta difusión. Aunque hemos encontrado un patrón de difusión diferente entre los fármacos utilizados.

### 6.2.1. DIFUSIÓN LOCAL

El primer objetivo que nos planteamos fue medir los niveles de antineoplásico en tejido óseo en el interior de las vértebras tras la implantación de cemento con cisplatino o metotrexato. Hemos encontrado niveles de cisplatino y metotrexato pasadas cinco semanas de la intervención.

En el caso del cisplatino los niveles máximos fueron encontrados en las biopsias de la tercera semana postquirúrgica (media 1394,6  $\mu\text{g/g}$  hueso) . La última semana del estudio la concentración media de cisplatino era de 600,50  $\mu\text{g/g}$  hueso. En la tabla 13 quedan recogidos los resultados de los niveles de cisplatino. En la columna de valores mínimos vemos que hay valores 0 en la primera, segunda y quinta semana. Al revisar los resultados de cada animal el valor 0 en la primera y quinta semana se dió en el mismo cerdo. Según nuestro esquema de realización de biopsias esas muestras se obtuvieron del mismo nivel lo cuál quiere decir que en ese nivel no encontramos cisplatino en ningún momento. Esto puede deberse a la mezcla de cemento, al realizarla de manera manual puede que el cemento que se inyectó en ese nivel tuviera muy bajas concentraciones de cisplatino. En la columna de máximos observamos en la tercera semana un valor de 8166  $\mu\text{g/g}$  hueso. Este valor tan alto podría ser debido a la difusión del fármaco, pero sobresale por encima del resto de valores tanto de cisplatino como metotrexate. Una explicación para este valor tan elevado es que al introducir el trocar, éste hubiese rozado el cemento y arrastrado las partículas de cisplatino en la superficie.



En cuanto a la difusión local del metotrexato hemos obtenido la mayor concentración media de fármaco en tejido óseo en las biopsias de la primera semana (862,76 µg/g hueso). A continuación se produce un descenso progresivo de la concentración hasta llegar a niveles mínimos en la última semana (media 7,53 µg/g hueso). En el caso del metotrexato no hemos observado valores 0.

Podemos concluir tras analizar nuestros resultados que existe una difusión mayor, más lenta pero más duradera de cisplatino que de metotrexato, a pesar de haber utilizado la mitad de dosis de cisplatino.

No hemos encontrado en la literatura estudios previos que hayan realizado un modelo de vertebroplastia utilizando cemento acrílico mezclado con fármacos antineoplásicos con los que poder comparar resultados. Tampoco hemos encontrado trabajos que estudien la concentración en tejido óseo tras el uso de cemento intraóseo mezclado con antineoplásicos. La gran mayoría de estudios de difusión de fármacos se han realizado *in vitro*. Entre los estudios con modelos *in vivo* existe gran diversidad de trabajos que han realizado estudios de difusión con diferentes fármacos, diferentes concentraciones y diferentes métodos de medición. Esto dificulta la comparación de resultados entre trabajos.

Hernigou (224) estudió el efecto sobre el tumor del cemento mezclado con MTX en un modelo de osteosarcoma en rata sin realizar mediciones de niveles de fármacos locales. Wasserlauf estudió la difusión de CPT y MTX en un modelo *in vivo* en conejo (227). Midió las concentraciones en el drenaje de la herida quirúrgica. Encontró niveles altos de MTX en el primer día (482,5 microg/ml) con una disminución rápida y niveles que desaparecieron a los 35 días. No encontró niveles medibles de cisplatino.

## **6.2.2. DIFUSIÓN SISTÉMICA**

El segundo objetivo de este trabajo era medir los niveles de antineoplásico en sangre tras la implantación de cemento con cisplatino o metotrexato en vértebras en el cerdo.

Encontramos niveles sistémicos de citostáticos pasadas 72 horas de la cirugía. El nivel más alto de metotrexato en plasma ocurrió a los 30 minutos de la cirugía (0,92  $\mu\text{mol/L}$ ), mientras que el nivel más alto de cisplatino lo encontramos a las 24 horas (0,23  $\mu\text{mol/L}$ ). Esto supone que el nivel máximo de MTX en sangre es cuatro veces superior al de CPT. La concentración más alta plasmática encontrada es superior a la concentración mínima inhibitoria necesaria para inhibir la síntesis de ADN (MIC,  $1 \times 10^{-8}$  M) (230). Esto quiere decir que podemos encontrar niveles terapéuticos de metotrexato tras la vertebroplastia.

Nuestros resultados concuerdan con los experimentos publicados previamente. Hernigou (224) en su experimento *in vivo* en perros realizó mediciones del MTX difundido desde el cemento a la circulación sanguínea. Encontró MTX a partir de la segunda hora postquirúrgica con la mayor cantidad en el primer día (entre 0,1 y 0,02 micromoles litro) y aunque a partir del tercer día no encontró en todos los animales, llegó a medir niveles sanguíneos hasta el 5º día postquirúrgico. Wasserlauf (227) encontró niveles de MTX en sangre hasta 14 días después de la cirugía en su modelo en conejos, no fue capaz de medir los niveles plasmáticos de cisplatino.

El mecanismo exacto de difusión de fármacos desde el PMMA no está completamente esclarecido. Wang (228) propuso que el MTX se libera desde el cemento ya que no queda unido al PMMA y puede ser liberado de manera lenta y continua independientemente de cuál sea el método de difusión. Maccauro (232) propone la siguiente hipótesis: las partículas en la superficie del cemento son las que difunden y su difusión depende de la concentración de fármaco en el cemento. A mayor concentración del fármaco en el cemento mayor cantidad quedará dentro del PMMA porque no puede salir a través de los poros del cemento. Sin embargo encontró que el perfil cinético de liberación de los fármacos es independiente de la concentración de los mismos. Esta hipótesis concuerda con los resultados de nuestro trabajo, ya que habiendo utilizado menor concentración de cisplatino hemos obtenido mayores dosis en tejido óseo. El patrón de liberación de cisplatino sistémico es similar, pero la concentración local

que hemos observados en nuestro estudio es diferente de los estudios previos realizados con cisplatino.

### **6.2.3. COMPLICACIONES**

Ninguno de los animales falleció durante el experimento. No hubo complicaciones graves, tan sólo un animal presentó en las primeras 72 horas postquirúrgicas cierta torpeza en sus movimientos sin que esto provocara escaras por decúbito u otra sintomatología y que se resolvió completamente. En ese animal no se encontró escape intracanal en la disección de la columna.

Dos casos, uno en cada grupo, presentaron diarrea que se resolvió con fluidoterapia. La toxicidad gastrointestinal es un efecto adverso frecuente del tratamiento con metotrexate y el cisplatino. Ninguno de estos animales presentó niveles superiores a otros de fármaco local o sistémico.

Durante las biopsias óseas semanales tampoco ocurrió ninguna complicación grave. En un caso en el grupo cisplatino se produjo una fractura pedicular debido a que hubo que realizar varias pasadas para obtener muestra suficiente para realizar el análisis de fármaco en tejido óseo. El diagnóstico se realizó intraoperatoriamente ya que al introducir la cánula se perdió el contacto con la cortical medial del pedículo. Esta complicación no tuvo repercusión clínica ya que en el postoperatorio el animal presentó una recuperación normal sin alteraciones locomotoras o de otro tipo por lo que no se realizó ningún estudio posterior radiológico para comprobar el estado del pedículo. No hemos encontrado ninguna referencia que describa la fractura pedicular como complicación propia de la vertebroplastia. En el caso de la instrumentación pedicular, puede darse la fractura pedicular hasta en un 2,3% (269).

El análisis sanguíneo durante el experimento no ha mostrado signos de mielosupresión, hepatotoxicidad o nefrotoxicidad al valorar los niveles medios analíticos durante el experimento. Ningún animal presentó manifestaciones

clínicas de ningún tipo aparte de las ya comentadas. Al realizar un análisis por animal de los resultados encontramos plaquetopenia en dos cerdos del grupo metotrexato. Uno de ellos ya la presentaba en la analítica basal prequirúrgica y a partir de la 3ª semana los niveles de plaquetas aumentaron hasta niveles normales. En otro caso se encontró un valor aislado de plaquetas bajas en la 3ª semana. En cuanto a la función renal no ha habido ninguna alteración analítica. Al valorar la función hepática un animal del grupo cisplatino presentó una elevación de la AST a las 72 horas postquirúrgicas y otro animal del grupo metotrexato presentó elevación de AST y ALT en la 3ª semana que luego se normalizó.

Lo que sí hemos observado son escapes de cemento. En el grupo metotrexato ocurrieron escapes anteriores en 3 animales. En el grupo cisplatino los escapes ocurrieron en 5 animales 2 escapes anteriores y 3 escapes intracanal. Uno de los efectos adversos del cisplatino es la neurotoxicidad (264), lo que plantea dudas sobre la seguridad de utilizar cisplatino mezclado con el cemento. Los escapes intracanal encontrados se hallaron en las autopsias de los animales. Ninguno de los animales en los que se encontró escape intracanal había presentado ningún síntoma neurológico. El estudio histológico del sacodural y médula en contacto con el cemento mostró en un animal espongirosis y en otro picnosis nuclear. Silva estudió el efecto de los escapes masivos de cemento en contacto con la musculatura prevertebral y las estructuras neurales en un modelo de escapes masivos tras vertebroplastia en cerdo(60). Encontró que la duramadre y el líquido cefalorraquídeo son suficientes para aislar los efectos de la polimerización PMMA pero observaron cambios metaplásicos en la duramadre y cambios inflamatorios y atróficos en el músculo. En cambio el cemento mezclado con cisplatino en los escapes masivos intracanal sí que produce necrosis de la médula como vimos en el estudio previo (239). Los cambios histológicos encontrados en nuestro estudio podrían tener relación con el cisplatino. La picnosis nuclear ya se ha observado en otros estudios de neurotoxicidad del cisplatino en médula espinal (270). Amal T. Abou-Elghait en su trabajo en ratas tratadas con cisplatino encontró una degeneración estructural en las motoneuronas de la médula espinal que histológicamente se identificaba como: pericarion disminuido, eosinofilia del citoplasma y picnosis nuclear. Esto podría dar explicación a la neuropatía

inducida por cisplatino que presentan algunos pacientes. En nuestro trabajo previo (239) la afectación histológica de la médula era mucho mayor llegándose a encontrar necrosis del tejido neural que se tradujo en una paraplejia de los animales.

## 6.3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Durante el planteamiento y realización de este estudio, se ha intentado evitar la realización de errores, especialmente de origen metodológico o de procesado, aunque en cualquier investigación pueden surgir imprevistos o nuevas enfoques mientras se desarrolla el proyecto.

La principal limitación de este estudio es el haber realizado biopsias en una vertebra diferente cada semana. Lo ideal hubiera sido realizar una biopsia por pedículo por semana. La explicación por la que decidimos realizar esto es por el limitado stock óseo de la vertebra. Queríamos evitar el producir una fractura iatrogénica en la vertebra por las biopsias vertebrales repetidas. Una alternativa habría sido realizar una vertebroplastia a través de un solo pedículo y realizar las biopsias a través del pedículo contralateral. El inconveniente de esto es que dificulta llegar al hueso más cercano al bloque de cemento y la medialización del trócar conlleva un mayor riesgo de la invasión del canal y por tanto de lesión neurológica.

Realizar las biopsias de manera transpedicular limita las posibilidades de orientar la cánula de biopsia en torno al cemento intravertebral y tienen el riesgo de llevarnos parte del cemento con cada pase de trócar. Otra posibilidad es hacer las biopsias a través de un abordaje extrapedicular de manera que evitamos la trayectoria del trócar en la vertebroplastia. Este abordaje supone un mayor riesgo de lesión radicular sobre todo en zona lumbar y por este motivo no nos lo planteamos a la hora de desarrollar el modelo.

También podíamos haber realizado un estudio del nivel de fármacos en el hueso tras la disección de la columna lumbar tras la eutanasia de los animales. No lo hicimos dado que nuestra intención era realizar mediciones en un modelo estrictamente *in vivo*. Tampoco realizamos un estudio histológico del hueso alrededor del cemento. Nuestra intención es realizar un modelo de metástasis vertebral en cerdo en el que poder poner en práctica este modelo de

vertebroplastia con PMMA y citostáticos para estudiar el efecto de los mismos en las lesiones tumorales y en hueso sano.

Otro problema que nos hemos encontrado son los escapes de cemento. El hecho de que se produjeran cinco escapes en el grupo cisplatino y tres en el grupo metotrexate podría haber influido en el resultado final de la medición de los fármacos. No realizamos mediciones sobre el volumen de cemento extravasado.

## **6.4. APLICABILIDAD CLÍNICA Y PERSPECTIVAS DE FUTURO**

El propósito final de la línea de investigación a la que pertenece este trabajo experimental es poder llegar a utilizar esta técnica en pacientes afectos de cáncer metastásico para mejorar el control local de las metástasis vertebrales, mejorando así la calidad de vida de los pacientes, evitando en la manera de lo posible cirugías más agresivas.

El raquis es la primera localización en frecuencia de las metástasis óseas, la mayor parte asintomáticas. Con el aumento de la expectativa de vida y el avance en la terapia oncológica nos enfrentamos a un posible incremento del dolor vertebral originado en fracturas osteoporóticas y lesiones vertebrales neoplásicas. La vertebroplastia percutánea ha demostrado ser una excelente alternativa en el tratamiento del dolor de origen vertebral por fracturas patológicas. La inyección de cemento acrílico en el hueso refuerza la estructura ósea y elimina el dolor. El monómero del cemento actúa como citotóxico, pero además el cemento nos ofrece la posibilidad de añadir fármacos antineoplásicos. La difusión local y sistémica desde la vertebra de éstos fármacos supondría además un tratamiento adyuvante. La permanencia del quimioterápico en el cuerpo vertebral podría permitir un mejor control local de la enfermedad.

La radioterapia es el tratamiento estándar en las metástasis vertebrales dolorosas sin compresión medular. El uso de cemento se ha reservado para tratar fracturas patológicas vertebrales. El cemento puede ser usado para rellenar defectos óseos tras la resección tumoral, para dar soporte a las vertebrales fracturadas o también como un método de reconstrucción de la columna anterior tras corporectomía (271). El PMMA es una alternativa barata y fácil de utilizar, con las ventajas de la reacción exotérmica, la citotoxicidad del monómero y la capacidad de difusión de fármacos para tratar las metástasis vertebrales.

Los resultados de nuestro estudio resaltan la idea de que la adición de citostáticos refuerzan la capacidad antitumoral del PMMA sin producir daños a



nivel local o efectos adversos sistémicos. Es necesario realizar estudios futuros centrados en la concentración de fármaco adecuada para conseguir controlar la enfermedad localmente. Estudios previos ya han propuesto que el tratamiento quimioterápico sistémico no consigue una concentración adecuada a nivel tumoral (272). Por tanto si disminuimos las dosis sistémicas gracias a la administración local podemos disminuir la toxicidad sistémica de los fármacos con una mayor concentración local.

Hasta el momento sólo hemos encontrado dos estudios clínicos en los que se utilizara el cemento con citostáticos añadidos. El primero publicado en 1997 (229) se trata de una serie de 25 pacientes en los que se realizó una resección tumoral y en la reconstrucción se empleo PMMA con adriamicina. Sus resultados mostraron una supervivencia buena pero más importante es que encontró una baja recurrencia local. El segundo trabajo publicado por Cai (238) se trata de una serie de pacientes con metastasis vertebrales en los que se realiza una vertebroplastia con cemento con epirubicina frente a un grupo de pacientes con metastasis tratados solo con vertebroplastia. La adición del quimioterápico resultó en un mayor alivio del dolor frente al cemento sólo.

Aunque nuestros resultados son esperanzadores, todavía es necesaria mucha investigación para poder trasladar nuestro modelo a la práctica clínica. Nuestra intención es seguir utilizando este mismo modelo de vertebroplastia en un modelo animal en cerdo de metástasis vertebrales.



## **7. CONCLUSIONES**



Tras los resultados obtenidos con nuestro trabajo podemos afirmar que tras la realización de una vertebroplastia con cemento acrílico con cisplatino o metotrexato :

I. Existe una difusión local de fármacos desde el PMMA tras la vertebroplastia. Hemos encontrado niveles de cisplatino y metotrexato pasadas cinco semanas de la intervención. En el caso del cisplatino los niveles máximos fueron encontrados en las biopsias de la tercera semana postquirúrgica. Mientras que para el metotrexato los niveles más altos se dieron en la primera semana.

II. Encontramos niveles sistémicos de citostáticos pasadas 72 horas de la cirugía. El nivel más alto de metotrexato en plasma ocurrió a los 30 minutos de la cirugía mientras que el nivel más alto de cisplatino lo encontramos a las 24 horas.

III. Con la dosis administrada de fármacos no hemos observado mielosupresión, hepatotoxicidad o nefrotoxicidad. En los dos grupos de estudio los valores analíticos se mantuvieron dentro de los niveles normales .

IV. El estudio histológico de los diferentes tejidos (renal, hepático y pulmonar) no mostró ninguna alteración debida al efecto de los fármacos con las dosis empleadas e inyectado junto al cemento dentro de la vertebra.



## 8. REFERENCIAS





1. Arnold W. Early surgical treatment of traumatic paraplegia with an external fixation device and diagonal vertebroplasty. *Unfallchirurg*. 1985 Jul;88(7):293–8.
2. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie*. 1987 Jan;33(2):166–8.
3. Bascoulergue Y, Duquesnel J LR. Percutaneous injection of methyl methacrylate in the vertebral body for the treatment of various diseases: percutaneous vertebroplasty. *Radiology*. 1988;169:372.
4. Lapras C, Mottolese C, Deruty R, Remond J, Duquesnel J. Percutaneous injection of methyl-metacrylate in osteoporosis and severe vertebral osteolysis (Galibert's technic)] *Ann Chir*. 1989;43(5):371–6.
5. Kaemmerlen P, Thiesse P, Bouvard H, Biron P, Mornex F, Jonas P. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of metastases. Technique and results. *J Radiol*. 1989 Oct;70(10):557–62.
6. Cortet B, Cotten A, Deprez X, Deramond H, Lejeune JP, Leclerc X, et al. Value of vertebroplasty combined with surgical decompression in the treatment of aggressive spinal angioma. Apropos of 3 cases. *Rev Rhum Ed Fr*. 1994 Jan;61(1):16–22.
7. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, Kallmes DF, Cloft HJ, Dion JE. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(10):1897–904.
8. Wilson DR, Myers ER, Mathis JM, Scribner RM, Conta JA, Reiley MA, et al. Effect of augmentation on the mechanics of vertebral wedge fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jan 15;25(2):158–65.
9. Gangi a., Kastler B a., Dietemann JL. Percutaneous vertebroplasty guided

- by a combination of CT and fluoroscopy. *Am J Neuroradiol.* 1994;15(1):83–6.
10. Mathis JM. Spine Anatomy. In: Mathis JM, Deramond H, Belkoff SM, editors. *Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty*. Second Edi. Springer; 2010. p. 8–32.
  11. Mc Collister M EC. Diagnostic techniques□: closed biopsy of bone. *Clin Orthop Rel Res.* 1975;107:100–11.
  12. Deramond H, Depriester C GP. Percutaneous vertebroplasty. In□: *Interventional radiology of the musculoskeletal system*. Wilson D Ed. Edward Arnold . 1995. 133-42. p.
  13. Weill A, Chiras J, Simon JM, Rose M, Sola-Martinez T, Enkaoua E. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology.* 1996;199(1):241–7.
  14. Chiras J, Depriester C, Weill A, Sola-Martinez MT, Deramond H. Percutaneous vertebral surgery. Techniques and indications. *J Neuroradiol.* 1997 Jun;24(1):45–59.
  15. Galovich Á. Vertebroplastia□: indicaciones y técnica. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.*; 2002 Apr 1;2(2):175–82.
  16. Mathis JM. Chapter 2 Spine Anatomy. *Percutaneous Vertebroplasty and Kyphoplasty*. 2nd ed. Springer; 2010. p. 8–32.
  17. Li Q, Hua S, Wang C, Cai S, Zhang J. The value of routine biopsy during percutaneous kyphoplasty for vertebral compression fractures. *PLoS One.* 2014;9(12):1–9.
  18. Dahl OE, Garvik LJ, Lyberg T. Toxic effects of methylmethacrylate monomer on leukocytes and endothelial cells in vitro. *Acta Orthop Scand.* 1994;65(2):147–53.

19. Deramond H, Wright NT, Belkoff SM. Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. *Bone*. 1999;25(SUPPL. 1) 17-21.
20. Adam A, Aghayev K, Papanastassiou ID, Vrionis F, Maffulli N, Orth F, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty. *J Mater Sci Mater Med*. Nature Publishing Group; 2011 Jan 1;2(4):137–47.
21. Jiang L, Liu XG, Yuan HS, Yang SM, Li J, Wei F, et al. Diagnosis and treatment of vertebral hemangiomas with neurologic deficit: a report of 29 cases and literature review. *Spine J*. 2014 Jun 1;14(6):944–54.
22. Paúl L, Santonja C, Izquierdo E. Complete necrosis of a spinal giant cell tumor after vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiol*. 2006 Apr;17(4):727–31.
23. Sanal B, Nas OF, Buyukkaya R, Hacikurt K, Hakyemez B. Kummel disease and successful percutaneous vertebroplasty treatment. *Spine J*. 2015 Nov;15(11):e9–10.
24. Tang H, Tang H, Chen H, Jia P, Bao L, Li J-J. Percutaneous vertebroplasty for Langerhans cell histiocytosis of the lumbar spine in an adult: Case report and review of the literature. *Exp Ther Med*. 2012 Nov 1;5(1):128–32.
25. Pedicelli A, Papacci F, Leone A, De Simone C, Meglio M, Bonomo L, et al. Vertebroplasty for Symptomatic Monostotic Paget Disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Mar;22(3):400–3.
26. Elnoamany H. Percutaneous Vertebroplasty: A First Line Treatment in Traumatic Non-Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. *Asian Spine J*. 2015 Apr;9(2):178-184.
27. Röllinghoff M, Zarghooni K, Schlüter-Brust K, Sobottke R, Schlegel U, Eysel P, et al. Indications and contraindications for vertebroplasty and kyphoplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. Springer-Verlag; 2010 Jun;130(6):765–74.

28. Teyssédou S, Saget M, Pries P. Kyphoplasty and vertebroplasty. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2014 Feb;100(1):S169–79.
29. Savage JW, Schroeder GD, Anderson PA. Vertebroplasty and Kyphoplasty for the Treatment of Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014 Oct;22(10):653–64.
30. Rostom S, Allali F, Bennani L, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. The prevalence of vertebral fractures and health-related quality of life in postmenopausal women. *Rheumatol Int.* 2012 Apr 18;32(4):971–80.
31. Han SL, Wan SL, Li QT, Xu DT, Zang HM, Chen NJ, et al. Is vertebroplasty a risk factor for subsequent vertebral fracture, meta-analysis of published evidence? *Osteoporos Int.* 2015 Jan 23;26(1):113–22.
32. Lau E, Ong K, Kurtz S, Schmier J, Edidin A. Mortality Following the Diagnosis of a Vertebral Compression Fracture in the Medicare Population. *J Bone Jt Surgery-American Vol.* 2008 Jul;90(7):1479–86.
33. Malmivaara A, Häkkinen U, Aro T, Heinrichs M-L, Koskeniemi L, Kuosma E, et al. The Treatment of Acute Low Back Pain — Bed Rest, Exercises, or Ordinary Activity? *N Engl J Med.* 1995 Feb 9;332(6):351–5.
34. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int.* 2000;11(1):83–91.
35. Kanis JA, Johnell O. The burden of osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 1999 Sep;22(8):583–8.
36. Langdon J, Way A, Heaton S, Bernard J, Molloy S. Vertebral compression fractures—new clinical signs to aid diagnosis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010;92(2):163–6.

37. Gangi A, Buy X. Percutaneous bone tumor management. *Semin Intervent Radiol*. 2010 Jun;27(2):124–36.
38. Alvarez L, Pérez-Higueras A, Granizo JJ, de Miguel I, Quiñones D, Rossi RE. Predictors of outcomes of percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral fractures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(1):87–92.
39. Muto M, Perrotta V, Guarnieri G, Lavanga A, Vassallo P, Reginelli R, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty: friends or foes? *Radiol Med*. 2008 Dec 3;113(8):1171–84.
40. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Fractures. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society ; 2009 Aug 6;361(6):2301–3.
41. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A Randomized Trial of Vertebroplasty for Osteoporotic Spinal Fractures. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society ; 2009 Aug 6;361(6):569–79.
42. Esses SI, McGuire R, Jenkins J, Finkelstein J, Woodard E, Watters WC, et al. The treatment of symptomatic osteoporotic spinal compression fractures. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Mar;19(3):176–82.
43. Chen L, Black C, Hirsch JA, Beall D, Munk P, Murphy K. Vertebroplasty trials: the medium is the message. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Feb;25(2):323–5.
44. Voormolen MHJ, Mali WPTM, Lohle PNM, Fransen H, Lampmann LEH, van der Graaf Y, et al. Percutaneous Vertebroplasty Compared with Optimal Pain Medication Treatment: Short-Term Clinical Outcome of Patients with Subacute or Chronic Painful Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. The VERTOS Study. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(3).

45. Jarvik JG, Hollingworth W. VERTOS: A Step in the Right Direction. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Mar;28(3):561–2.
46. Klazen CAH, Lohle PNM, de Vries J, Jansen FH, Tielbeek A V, Blonk MC, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2010 Sep 25;376(9746):1085–92.
47. Venmans A, Lohle PNM, van Rooij WJ. Pain course in conservatively treated patients with back pain and a VCF on the spine radiograph (VERTOS III). *Skeletal Radiol*. Springer Berlin Heidelberg; 2014 Jan 8;43(1):13–8.
48. Firanescu C, Lohle PN, de Vries J, Klazen CA, Juttmann JR, Clark W, et al. A randomised sham controlled trial of vertebroplasty for painful acute osteoporotic vertebral fractures (VERTOS IV). *Trials*. 2011 Dec 5;12(1):93.
49. Anderson PA, Froysheter AB, Tontz WL. Meta-analysis of vertebral augmentation compared with conservative treatment for osteoporotic spinal fractures. *J Bone Miner Res*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2013 Feb;28(2):372–82.
50. Chen L-X, Li Y-L, Ning G-Z, Li Y, Wu Q-L, Guo J-X, et al. Comparative efficacy and tolerability of three treatments in old people with osteoporotic vertebral compression fracture: a network meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. Public Library of Science; 2015;10(4):e0123153.
51. Buchbinder R, Golmohammadi K, Johnston R V, Owen RJ, Homik J, Jones A, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. Buchbinder R, editor. *Cochrane database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 Jan 30;4:CD006349.
52. Yuan W-H, Hsu H-C, Lai K-L. Vertebroplasty and balloon kyphoplasty versus conservative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Wolters Kluwer Health;

2016 Aug;95(31):e4491.

53. Sebaaly A, Nabhane L, Issa El Khoury F, Kreichati G, El Rachkidi R. Vertebral Augmentation: State of the Art. *Asian Spine J. Korean Society of Spine Surgery*; 2016 Apr;10(2):370–6.
54. Lee IJ, Choi AL, Yie M-Y, Yoon JY, Jeon EY, Koh SH, et al. CT evaluation of local leakage of bone cement after percutaneous kyphoplasty and vertebroplasty. *Acta Radiol.* 2010 Jul;51(6):649–54.
55. Xiao H, Yang J, Feng X, Chen P, Li Y, Huang C, et al. Comparing complications of vertebroplasty and kyphoplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis of the randomized and non-randomized controlled studies. *Eur J Orthop Surg Traumatol. Springer Paris*; 2015 Jul 3;25(S1):77–85.
56. Xing D, Ma J-X, Ma X-L, Wang J, Xu W-G, Chen Y, et al. A meta-analysis of balloon kyphoplasty compared to percutaneous vertebroplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures. *J Clin Neurosci. Elsevier*; 2013 Jun;20(6):795–803.
57. Corcos G, Dbjay J, Mastier C, Leon S, Auperin A, De Baere T, et al. Cement leakage in percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: a retrospective evaluation of incidence and risk factors. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014 Mar 1;39(5):E332-8.
58. Laredo JD, Hamze B. Complications of percutaneous vertebroplasty and their prevention. *Skeletal Radiol.* 2004;33(9):493–505.
59. Lai P-L, Tai C-L, Chen L-H, Nien N-Y. Cement leakage causes potential thermal injury in vertebroplasty. *BMC Musculoskelet Disord. BioMed Central Ltd*; 2011 Jan;12(1):116.
60. Silva González A, Alfonso Olmos M, Villas Tomé C, Angulo MG. Model of induced leakage of polymethylmethacrylate inside epidural space and

- prevertebral muscles during vertebroplasty in pigs: clinical, macroscopical, and histological study. *Asian Spine J.* 2013 Sep;7(3):159–66.
61. Rothermich MA, Buchowski JM, Bumpass DB, Patterson GA. Pulmonary cement embolization after vertebroplasty requiring pulmonary wedge resection. *Clin Orthop Relat Res.* Springer; 2014 May;472(5):1652–7.
  62. Audat ZA, Alfawareh MD, Darwish FT, Alomari AA. Intracardiac Leakage of Cement During Kyphoplasty and Vertebroplasty: A Case Report. *Am J Case Rep.* International Scientific Literature, Inc.; 2016 May 13;17:326–30.
  63. Chen YJ, Tan TS, Chen WH, Chen CC, Lee TS. Intradural cement leakage: a devastatingly rare complication of vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(12):E379-82.
  64. Harrington KD. Major neurological complications following percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate□: a case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2001 Jul;83–A(7):1070–3.
  65. Lee B-J, Lee S-R, Yoo T-Y. Paraplegia as a complication of percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: a case report. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002 Oct 1;27(19):E419-22.
  66. Olmos MA, González AS, Clemente JD, Tomé CV. Infected Vertebroplasty Due to Uncommon Bacteria Solved Surgically: A Rare and Threatening Life Complication of a Common Procedure. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006 Sep 15;31(20):E770–3.
  67. Schofer MD, Lakemeier S, Peterlein CD, Heyse TJ, Quante M. Primary pyogenic spondylitis following kyphoplasty: a case report. *J Med Case Rep.* BioMed Central; 2011 Mar 13;5:101.
  68. Ge C-Y, He L-M, Zheng Y-H, Liu T-J, Guo H, He B-R, et al. Tuberculous Spondylitis Following Kyphoplasty: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* Wolters Kluwer Health; 2016



Mar;95(11):e2940.

69. Martín Benlloch A, Morales Codina AM, Bolos Ten L, Muñoz Donat S, Valverde Belda D, Aguirre García R, et al. Metástasis Vertebrales. Rev Española Cirugía Osteoartic 2014;257(49):17-26..
70. Healey JH, Turnbull AD, Miedema B, Lane JM. Acrometastases. A study of twenty-nine patients with osseous involvement of the hands and feet. J Bone Joint Surg Am. 1986;68(5):743–6.
71. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang X-S, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet. 2015 Mar;385(9972):977–1010.
72. Garbayo AJ, Villafranca E, De Blas A, Tejero A EA. Enfermedad metastásica ósea. Diagnóstico y tratamiento. An Sist Sanit Navar. 2004;27(3)137-153.
73. Martínez del Valle MD, Gutiérrez Cardo AL, y Jiménez-Hoyuela García JM. Técnicas de imagen en el diagnóstico de metástasis óseas. Rev Esp Med Nucl . 2007;26(4)(4):237–58.
74. Vicent S, Luis-Ravelo D, Antón I, Hernández I, Martínez S, De Las Rivas J, et al. Colaboración especial: Las metástasis óseas del cáncer. Bone metastases. An Sist Sanit Navar An Sist Sanit Navar. 2006;29(292):177–88.
75. Batson OV. The role of the vertebral veins in metastatic processes. Ann Intern Med. American College of Physicians; 1942 Jan 1;16(1):38-45.
76. Groen RJM, du Toit DF, Phillips FM, Hoogland PVJM, Kuizenga K, Coppes MH, et al. Anatomical and pathological considerations in percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a reappraisal of the vertebral venous system. Spine (Phila Pa 1976). 2004 Jul 1;29(13):1465–71.

77. Hauschka P V, Mavrakos AE, Iafrati MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. *J Biol Chem.* 1986;261(27):12665–74.
78. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* 1989 Aug;8(2):98–101.
79. Roodman GD. Mechanisms of Bone Metastasis. *n engl j med.* 2004;350(16):1655–64.
80. Guise TA, Yin JJ, Mohammad KS. Role of endothelin-1 in osteoblastic bone metastases. *Cancer.* 2003 Feb 1;97(3 Suppl):779–84.
81. Quraishi NA, Gokaslan ZL, Boriani S, Gokaslan Z L, Boriani S. The surgical management of metastatic epidural compression of the spinal cord. *J Bone Jt Surg [Br].* 2010;92:1054–60.
82. Papadakis MA MS. . Current medical diagnosis and treatment 53rd edn. McGraw-Hill Education; 2013.
83. Siegal T, Siegal T. Current considerations in the management of neoplastic spinal cord compression. *Spine (Phila Pa 1976).* 1989 Feb;14(2):223–8.
84. Weinstein JN, McLain RF. Primary tumors of the spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 1987 Nov;12(9):843–51.
85. Demers LM, Costa L, Lipton A. Biochemical markers and skeletal metastases. *Cancer.* John Wiley & Sons, Inc.; 2000 Jun 15;88(S12):2919–26.
86. Coleman R, Brown J, Terpos E, Lipton A, Smith MR, Cook R, et al. Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev.* NIH Public Access; 2008 Nov;34(7):629–39.

87. Palmedo H, Marx C, Ebert A, Kreft B, Ko Y, Türler A, et al. Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: Diagnostic value and effect on patient management in oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):59–67.
88. Wu L-M, Gu H-Y, Zheng J, Xu X, Lin L-H, Deng X, et al. Diagnostic value of whole-body magnetic resonance imaging for bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(1):128–35.
89. Tehranzadeh J, Tao C, Browning C a. Percutaneous needle biopsy of the spine. *Acta Radiol*. 2007;48(8):860–8.
90. Wedin R. Surgical treatment for pathologic fracture. *Acta Orthop Scand Suppl*. 2001 Jun;72(302):2p., 1-29.
91. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. The Classic: A System for the Surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;415(415):4–18.
92. Harrington KD. Metastatic disease of the spine. *J Bone Jt Surg*. 1986;68(7):1110-1115.
93. McLain RF WJ. Tumors of the spine. *Semin Spine Surg*. 1990;2:157–180.
94. Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary bone tumors of the spine. Terminology and surgical staging. *Spine*. 1997. p. 1036–44.
95. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida a, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001 Feb 1;26(3):298–306.
96. Bilsky MH, Laufer I, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine*. 2010;13(3):324–8.
97. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et

- al. A Novel Classification System for Spinal Instability in Neoplastic Disease. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Oct 15;35(22):E1221–9.
98. Versteeg AL, Verlaan J-J, Sahgal A, Mendel E, Quraishi NA, Fournay DR, et al. The Spinal Instability Neoplastic Score. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(20):S231–7.
  99. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9486):643–8.
  100. Karnofsky DA. Problems and pitfalls in the evaluation of anticancer drugs. *Cancer*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1965 Dec;18(12):1517–28.
  101. Choi D, Morris S, Crockard A, Albert T, Bungler C, Fehlings M, et al. Assessment of Quality of Life After Surgery for Spinal Metastases: Position Statement of the Global Spine Tumour Study Group. *World Neurosurg*. 2013 Dec;80(6):e175–9.
  102. Bauer H, Tomita K, Kawahara N, Abdel-Wanis ME, Murakami H. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002 May 15;27(10):1124–6.
  103. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S, Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H OS. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine, (Phila Pa 1976)*1990Nov;15(11): 1110–1113.
  104. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Oct 1;30(19):2186–91.
  105. Tokuhashi Y, Uei H, Oshima M, Ajiro Y. Scoring system for prediction of

- metastatic spine tumor prognosis. *World J Orthop.* Baishideng Publishing Group Inc; 2014 Jul 18;5(3):262–71.
106. Wang M, Bünger CE, Li H, Wu C, Høy K, Niedermann B, et al. Predictive value of Tokuhashi scoring systems in spinal metastases, focusing on various primary tumor groups: evaluation of 448 patients in the Aarhus spinal metastases database. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012 Apr;37(7):573–82.
  107. Yamashita T, Siemionow KB, Mroz TE, Podichetty V, Lieberman IH. A Prospective Analysis of Prognostic Factors in Patients With Spinal Metastases: Use of the Revised Tokuhashi Score. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 May15;36(11):910-917.
  108. Hessler C, Vettorazzi E, Madert J, Bokemeyer C, Panse J. Actual and Predicted Survival Time of Patients With Spinal Metastases of Lung Cancer. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011 May 20;36(12):983–9.
  109. Quraishi NA, Manoharan SR, Arealis G, Khurana A, Elsayed S, Edwards KL, et al. Accuracy of the revised Tokuhashi score in predicting survival in patients with metastatic spinal cord compression (MSCC). *Eur Spine J.* 2013 Mar 18;22(S1):21–6.
  110. Chen H, Xiao J, Yang X, Zhang F, Yuan W. Preoperative Scoring Systems and Prognostic Factors for Patients With Spinal Metastases From Hepatocellular Carcinoma. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010 Nov 1;35(23):E1339–46.
  111. Bauer HC, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand.* 1995 Apr;66(2):143–6.
  112. Van der Linden YM, Dijkstra SPDS, Vonk EJA, Marijnen CAM, Leer JWH, Dutch Bone Metastasis Study Group. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column. *Cancer.* 2005 Jan 15;103(2):320–8.

113. Rades D, Dunst J, Schild SE. The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):157–61.
114. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Jt Surg - Br Vol*. 2005 May 1;87-B(5):698–703.
115. Gasbarrini A, Cappuccio M, Mirabile L, Bandiera S, Terzi S, Barbanti BG, et al. Spinal metastases: treatment evaluation algorithm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004;8(1128–3602 (Print)):265–74.
116. Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS framework: approach to the treatment of spinal metastatic tumors. *Oncologist*. 2013;18(6):744–51.
117. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014 Sep 1;25(suppl 3):iii124-iii137.
118. Rosen LS, Gordon DH, Dugan Jr. W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic Acid Is Superior to Pamidronate for the Treatment of Bone Metastases in Breast Carcinoma Patients with at Least One Osteolytic Lesion. *Cancer*. 2004;100(1).
119. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May;365(9472):1687–717.
120. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jun 2;96(11):879–82.

121. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132–9.
122. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813–22.
123. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125–32.
124. Hird A, Chow E, Zhang L, Wong R, Wu J, Sinclair E, et al. Determining the Incidence of Pain Flare Following Palliative Radiotherapy for Symptomatic Bone Metastases: Results From Three Canadian Cancer Centers. *Int J Radiat Oncol*. 2009 Sep 1;75(1):193–7.
125. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, Ben-Josef E, Roos D, Hartsell W, et al. International patterns of practice in palliative radiotherapy for painful bone metastases: evidence-based practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Dec 1;75(5):1501–10.
126. Rades D, Schild SE, Abraham JL. Treatment of painful bone metastases. *Nat Rev Clin Oncol*. Nature Publishing Group; 2010 Apr;7(4):220–9.
127. Jhaveri P, Teh BS, Bloch C, Amato R, Butler EB, Paulino AC. Stereotactic body radiotherapy in the management of painful bone metastases. *Oncology (Williston Park)*. 2008 Jun;22(7):782-8-9, 796–7.
128. Garg AK, Wang X-S, Shiu AS, Allen P, Yang J, McAleer MF, et al. Prospective evaluation of spinal reirradiation by using stereotactic body

- radiation therapy. *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3509–16.
129. Sahgal A, Bilsky M, Chang EL, Ma L, Yamada Y, Rhines LD, et al. Stereotactic body radiotherapy for spinal metastases: current status, with a focus on its application in the postoperative patient. *J Neurosurg Spine*. 2011 Feb;14(2):151–66.
  130. Leeman, Jonathan E et al. Series Head and neck cancer 1 Proton therapy for head and neck cancer: expanding the therapeutic window. *Lancet Oncol*. Elsevier Ltd; 2017;2045(17):1–12.
  131. Choi D, Bilsky M, Fehlings M, Fisher C, Gokaslan Z. *Spine Oncology—Metastatic Spine Tumors*. Neurosurgery. Oxford University Press; 2017 Mar;80(3S):S131–7.
  132. Demizu Y, Mizumoto M, Onoe T, Nakamura N, Kikuchi Y, Shibata T, et al. Proton beam therapy for bone sarcomas of the skull base and spine: A retrospective nationwide multicenter study in Japan. *Cancer Sci*. 2017 May;108(5):972-977.
  133. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. *J Neurosurg*. 1980 Dec;53(6):741–8.
  134. Fourney DR, Gokaslan ZL. Anterior approaches for thoracolumbar metastatic spine tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2004 Oct;15(4):443–51.
  135. Wang JC, Boland P, Mitra N, Yamada Y, Lis E, Stubblefield M, et al. Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients. *J Neurosurg Spine*. Journal of Neurosurgery Publishing Group ; 2004 Oct;1(3):287–98.
  136. Roy-Camille R, Saillant G, Mazel CH, Monpierre H. Total vertebrectomy as treatment of malignant tumors of the spine. *Chir Organi Mov*. 1990;75(1 Suppl):94–6.



137. Stener B. Total spondylectomy in chondrosarcoma arising from the seventh thoracic vertebra. *J Bone Joint Surg Br. Bone and Joint Journal*; 1971 May;53(2):288–95.
138. Sundaresan N, Digiacinto G V, Hughes JE, Cafferty M, Vallejo A. Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. *Neurosurgery*. 1991 Nov;29(5):645–50.
139. Boriani S, Chevalley F, Weinstein JN, Biagini R, Campanacci L, De lure F, et al. Chordoma of the spine above the sacrum. Treatment and outcome in 21 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Jul 1;21(13):1569–77.
140. Tomita K, Kawahara N, Baba H, Tsuchiya H, Nagata S, Toribatake Y. Total en bloc spondylectomy for solitary spinal metastases. *Springer-Verlag*; 1994 Oct;18(5):291–8.
141. Altaf F, Weber M, Dea N, Boriani S, Ames C, Williams R, et al. An Evidence-Based Review and Survey of Expert Opinion of Reconstruction of Metastatic Spine Tumors. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016;41(20):254–61.
142. Klimo P, Thompson CJ, Kestle JRW, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol*. 2005;7(1):64–76.
143. Kelly ML, Kshetry VR, Rosenbaum BP, Seicean A, Weil RJ. Effect of a randomized controlled trial on the surgical treatment of spinal metastasis, 2000 through 2010: A population-based cohort study. *Cancer*. 2014;120(6):901–8.
144. Kim JM, Losina E, Bono CM, Schoenfeld AJ, Collins JE, Katz JN, et al. Clinical outcome of metastatic spinal cord compression treated with surgical excision ± radiation versus radiation therapy alone: a systematic review of literature. *Spine (Phila Pa 1976)*. NIH Public Access; 2012 Jan 1;37(1):78–84.

145. Jensen ME, Kallmes DE. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of malignant spine disease. *Cancer J.* 8(2):194–206.
146. Bettencourt a., Calado a., Amaral J, Vale FM, Rico JMT, Monteiro J, et al. In vitro release studies of methylmethacrylate liberation from acrylic cement powder. *Int J Pharm.* 2000;197(1–2):161–8.
147. Dahl OE, Garvik LJ, Lyberg T. Toxic effects of methylmethacrylate monomer on leukocytes and endothelial cells in vitro. *Acta Orthop Scand.* 1994 Apr;65(2):147–53.
148. Moreau MF, Chappard D, Lesourd M, Monthéard JP, Baslé MF. Free radicals and side products released during methylmethacrylate polymerization are cytotoxic for osteoblastic cells. *J Biomed Mater Res.* 1998 Apr;40(1):124–31.
149. Mendel E, Bourekas E, Gerszten P, Golan JD. Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors: what are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes? *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(22 Suppl):S93–100.
150. Mitchell A, Samsami F, Pagano C, Verhey J, Baerlocher M, David E, et al. Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *Ontario Heal Technol Assess Ser.* 2016 May;1;16(11):1-202.
151. Chen Y-J, Chang G-C, Chen W-H, Hsu H-C, Lee T-S. Local Metastases Along the Tract of Needle. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(21):E615–8.
152. Cruz JP, et al. Tumor extravasation following a cement augmentation procedure for vertebral compression fracture in metastatic spinal disease. *J Neurosurg Spine. American Association of Neurological Surgeons;* 2014;21(3):372–7.

153. Anchala PR, Irving WD, Hillen TJ, Friedman M V, Georgy BA, Coldwell DM, et al. Treatment of metastatic spinal lesions with a navigational bipolar radiofrequency ablation device: a multicenter retrospective study. *Pain Physician*. 17(4):317–27.
154. Yang Z, Zhang Y, Xu D, Maccauro G, Rossi B, Jiang H, et al. Percutaneous vertebroplasty combined with interstitial implantation of 125I seeds in banna mini-pigs. *World J Surg Oncol*. 2013 Jan;11:46.
155. Jang J-S, Lee S-H. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J Neurosurg Spine*. 2005 Mar;2(3):243–8.
156. Orgera G, Krokidis M, Matteoli M, Varano GM, La Verde G, David V, et al. Percutaneous Vertebroplasty for Pain Management in Patients with Multiple Myeloma: Is Radiofrequency Ablation Necessary? *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Feb 8;37(1):203–10.
157. Charnley J. The bonding of prostheses to bone by cement. *J Bone Joint Surg Br*. 1964 Aug 1;46(3):518–29.
158. Nottrott M. Acrylic bone cements. *Acta Orthop*. 2010 Jun 20;81(sup341):1–27.
159. Kuhn KD. Chapter 3.1: Properties of Bone Cement-What is Bone Cement? *The well-cemented total hip arthroplasty: theory and practice*. Springer; 2005. p. 51–9.
160. Kleinschmidt O. Plexiglas zur deckung von schädellücken. *Chirurg*. 1941;13(1):273–7.
161. Charnley J. Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur. *J Bone Joint Surg Br*. *Bone and Joint Journal*; 1960 Feb;42–B(1):28–30.
162. Judet J, Judet R. The use of an artificial femoral head for arthroplasty of the

- hip joint. *J Bone Joint Surg Br. Bone and Joint Journal*; 1950 May;32–B(2):166–73.
163. Kiaer S. Hip arthroplasty with acrylic prosthesis. *Acta Orthop Scand*. 1952;22(2):126–40.
164. Haboush EJ. A new operation for arthroplasty of the hip based on biomechanics, photoelasticity, fast-setting dental acrylic, and other considerations. *Bull Hosp Joint Dis*. 1953 Oct;14(2):242–77.
165. Vaishya R, Chauhan M, Vaish A. Bone cement. *J Clin Orthop Trauma*. Elsevier Ltd; 2013 Dec;4(4):157–63.
166. Kuehn K-D, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties. *Orthop Clin North Am*. 2005 Jan;36(1):17–28, v.
167. Oldfield FF, Yasuda HK. ESR study of MMA polymerization by a peroxide/amine system: bone cement formation. *J Biomed Mater Res*. 1999 Mar 15;44(4):436–45.
168. Pascual B, Gurruchaga M, Ginebra MP, Gil FJ, Planell JA, Goñi I. Influence of the modification of P/L ratio on a new formulation of acrylic bone cement. *Biomaterials*. 1999 Mar;20(5):465–74.
169. Sullivan SJL, Topoleski LDT. Influence of initial component temperature on the apparent viscosity and handling characteristics of acrylic (PMMA) bone cement. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 2007 Apr;81B(1):224–30.
170. INTERNATIONAL STANDARD ISO 5833 Implants for bone surgery. Acrylic resin cements. 2002.
171. ASTM F451-08 STANDARD SPECIFICATION FOR ACRYLIC BONE CEMENT. ASTM INTERNATIONAL WEST CONSHOHOCKEN PA; 2008.
172. Berman AT, Reid JS, Yanicko DR, Sih GC, Zimmerman MR. Thermally

- induced bone necrosis in rabbits. Relation to implant failure in humans. *Clin Orthop Relat Res.* 1984 Jun;(186):284–92.
173. Pérez MA, Nuño N, Madrala A, García-Aznar JM, Doblaré M. Computational modelling of bone cement polymerization: temperature and residual stresses. *Comput Biol Med.* 2009 Sep;39(9):751–9.
174. Huiskes R. Some fundamental aspects of human joint replacement. Analyses of stresses and heat conduction in bone-prosthesis structures. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1980;185:1–208.
175. Biehl G, Harms J, Hanser U. [Experimental studies on heat development in bone during polymerization of bone cement. Intraoperative measurement of temperature in normal blood circulation and in bloodlessness]. *Arch Orthop Unfallchir.* 1974;78(1):62–9.
176. Labitzke R PH. Intraoperative measuring of temperature in the surgery of hip during the polymerisation of the bone cement Palacos. *Arch Orthop Unfallchir.* 1974;79(4):341–6.
177. Reckling FW, Dillon WL. The bone-cement interface temperature during total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 1977 Jan;59(1):80–2.
178. Toksvig-Larsen S, Franzen H, Ryd L. Cement interface temperature in hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand.* 1991 Apr;62(2):102–5.
179. Eriksson AR, Albrektsson T. Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit. *J Prosthet Dent.* 1983 Jul;50(1):101–7.
180. Stańczyk M, van Rietbergen B. Thermal analysis of bone cement polymerisation at the cement-bone interface. *J Biomech.* 2004 Dec;37(12):1803–10.
181. Muller SD, Green SM, McCaskie AW. The dynamic volume changes of polymerising polymethyl methacrylate bone cement. *Acta Orthop Scand.*

- 2002 Dec 1;73(6):684–7.
182. Jaebon T. Polymethylmethacrylate: properties and contemporary uses in orthopaedics. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010 May;18(5):297–305.
  183. Belkoff SM, Sanders JC, Jasper LE. The effect of the monomer-to-powder ratio on the material properties of acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res*. 2002;63(4):396–9.
  184. Haas SS, Brauer GM, Dickson G. A characterization of polymethylmethacrylate bone cement. *J Bone Joint Surg Am*. 1975 Apr;57(3):380–91.
  185. Lewis G, Janna S. Estimation of the optimum loading of an antibiotic powder in an acrylic bone cement: gentamicin sulfate in SmartSet HV. *Acta Orthop*. 2006 Aug 8;77(4):622–7.
  186. Ginebra MP, Albuixech L, Fernández-Barragán E, Aparicio C, Gil FJ, San RJ, et al. Mechanical performance of acrylic bone cements containing different radiopacifying agents. *Biomaterials*. 2002 Apr;23(8):1873–82.
  187. Nicholas MKD, Waters MGJ, Holford KM, Adusei G. Analysis of rheological properties of bone cements. *J Mater Sci Mater Med*. 2007 Jul;18(7):1407–12.
  188. Harper EJ, Braden M, Bonfield W, Dingeldein E, Wahlig H. Influence of sterilization upon a range of properties of experimental bone cements. *J Mater Sci Mater Med*. 1997 Dec;8(12):849–53.
  189. Lewis G, Nyman JS, Trieu HH. Effect of mixing method on selected properties of acrylic bone cement. *J Biomed Mater Res*. 1997;38(3):221–8.
  190. Geiger MH, Keating EM, Ritter MA, Ginther JA, Faris PM, Meding JB. The clinical significance of vacuum mixing bone cement. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Jan;(382):258–66.

191. Webb JCJ, Spencer RF. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Jul;89(7):851–7.
192. Dunne NJ, Orr JF. Flow characteristics of curing polymethyl methacrylate bone cement. *Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med.* 1998;212(3):199–207.
193. Meyer PR, Lautenschlager EP, Moore BK. On the setting properties of acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg Am.* 1973 Jan;55(1):149–56.
194. Lee AJ, Ling RS, Vangala SS. Some clinically relevant variables affecting the mechanical behaviour of bone cement. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1978 Aug 11;92(1):1–18.
195. Kühn KD. Bone cement: up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials. Berlin: Springer Berlin 2000.
196. Lewis G. Properties of acrylic bone cement: state of the art review. *J Biomed Mater Res.* 1997;38(2):155–82.
197. Hernigou P, Le Mouél S. Do voids in a femoral cement mantle affect the outcome? *J Arthroplasty.* 1999 Dec;14(8):1005–10.
198. Topoleski LD, Ducheyne P, Cuckler JM. Microstructural pathway of fracture in poly(methyl methacrylate) bone cement. *Biomaterials.* 1993 Dec;14(15):1165–72.
199. Garvin KL, Evans BG, Salvati EA, Brause BD. Palacos gentamicin for the treatment of deep periprosthetic hip infections. *Clin Orthop Relat Res.* 1994 Jan;(298):97–105.
200. Stevens CM, Tetsworth KD, Calhoun JH, Mader JT. An articulated antibiotic spacer used for infected total knee arthroplasty: a comparative in vitro elution study of Simplex and Palacos bone cements. *J Orthop Res.* 2005 Jan;23(1):27–33.

201. Powles JW, Spencer RF, Lovering AM. Gentamicin release from old cement during revision hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 1998 Jul;80(4):607–10.
202. Bistolfi A, Massazza G, Verné E, Deledda D, Ferraris S, Miola M, et al. Antibiotic-Loaded Cement in Orthopedic Surgery: A Review. *Int Sch Res Netw ISRN Orthop.* 2011;8.
203. Moojen DJF, Hentenaar B, Charles Vogely H, Verbout AJ, Castelein RM, Dhert WJA. In vitro release of antibiotics from commercial PMMA beads and articulating hip spacers. *J Arthroplasty.* 2008 Dec;23(8):1152–6.
204. Torrado S, Frutos P, Frutos G. Gentamicin bone cements: characterisation and release (in vitro and *in vivo* assays). *Int J Pharm.* 2001 Apr 17;217(1–2):57–69.
205. Hendriks JGE, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials.* 2004 Feb;25(3):545–56.
206. Hendriks JGE, Neut D, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Bacterial survival in the interfacial gap in gentamicin-loaded acrylic bone cements. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Feb;87(2):272–6.
207. Elson RA, Jephcott AE, McGeachie DB, Verettas D. Antibiotic-loaded acrylic cement. *J Bone Joint Surg Br. Bone and Joint Journal;* 1977 May 1;59(2):200–5.
208. Kuehn KD. Up-to-date comparison of physical and chemical properties of comercial materials. *Bone cements.* 2000. p. 7–20.
209. Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkämper H, Röttger J, Siegel A. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 1981;63–B(3):342–53.
210. Klemm K. [Gentamicin-PMMA-beads in treating bone and soft tissue



- infections (author's transl)]. *Zentralbl Chir.* 1979;104(14):934–42.
211. Simpson PMS, Dall GF, Breusch SJ, Heisel C. In-vitro-Freisetzung von Antibiotika aus SmartSet HV- und Palacos R-Knochenzement und deren Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften. *Orthopade.* 2005 Dec;34(12):1255–62.
  212. Matos AC, Gonçalves LM, Rijo P, Vaz MA, Almeida AJ, Bettencourt AF. A novel modified acrylic bone cement matrix. A step forward on antibiotic delivery against multiresistant bacteria responsible for prosthetic joint infections. *Mater Sci Eng C.* 2014 May 1;38:218–26.
  213. Kuehn K-D, Ege W, Gopp U. Acrylic bone cements: composition and properties. *Orthop Clin North Am.* 2005 Jan;36(1):17–28, v.
  214. Cerretani D, Giorgi G, Fornara P, Bocchi L, Neri L, Ceffa R, et al. The in vitro elution characteristics of vancomycin combined with imipenem-cilastatin in acrylic bone-cements: a pharmacokinetic study. *J Arthroplasty.* 2002 Aug;17(5):619–26.
  215. Bertazzoni Minelli E, Caveiari C, Benini A. Release of antibiotics from polymethylmethacrylate cement. *J Chemother.* 2002 Oct 18;14(5):492–500.
  216. Lautenschlager EP, Jacobs JJ, Marshall GW, Meyer PR. Mechanical properties of bone cements containing large doses of antibiotic powders. *J Biomed Mater Res.* 1976 Nov;10(6):929–38.
  217. Marks KE, Nelson CL, Lautenschlager EP. Antibiotic-impregnated acrylic bone cement. *J Bone Joint Surg Am.* 1976 Apr;58(3):358–64.
  218. Chohfi M, Langlais F, Fourastier J, Minet J, Thomazeau H, Cormier M. Pharmacokinetics, uses, and limitations of vancomycin-loaded bone cement. *Int Orthop.* 1998;22(3):171–7.
  219. Yang Y, Wang J, Pei Y. Adding vancomycin to bone cement: research on its influence on mechanical and fixation strength using rabbit femoral

- prostheses. *Orthop Surg*. 2011 Nov;3(4):265–7.
220. Dunne NJ, Hill J, McAfee P, Kirkpatrick R, Patrick S, Tunney M. Incorporation of large amounts of gentamicin sulphate into acrylic bone cement: effect on handling and mechanical properties, antibiotic release, and biofilm formation. *Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med*. 2008 Mar 1;222(3):355–66.
221. Gallo J, Kolár M, Florschütz A V, Novotný R, Pantůček R, Kesselová M. In vitro testing of gentamicin-vancomycin loaded bone cement to prevent prosthetic joint infection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2005 Jun;149(1):153–8.
222. Hanssen AD. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard--in opposition. *J Arthroplasty*. 2004 Jun;19(4 Suppl 1):73–7.
223. Yi Z, Bin S, Jing Y, Zongke Z, Pengde K, Fuxing P. No Decreased Infection Rate When Using Antibiotic-Impregnated Cement in Primary Total Joint Arthroplasty. *Orthopedics*. 2014;37(12):839–45.
224. Hernigou P, Thiéry JP, Benoit J, Voisin MC, Leroux P, Hagege G, et al. Methotrexate diffusion from acrylic cement. Local chemotherapy for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br*. 1989 Nov;71(5):804–11.
225. Guan WY, Yi WT, Zhi MY, Zhen SS. Experimental research on the use of an antineoplastic drug with a bone implant. *Int Orthop*. 1990;14(4):387–91.
226. Greco F, de Palma L, Specchia N, Jacobelli S, Gaggini C. Polymethylmethacrylate-antiblastic drug compounds: an in vitro study assessing the cytotoxic effect in cancer cell lines--a new method for local chemotherapy of bone metastasis. *Orthopedics*. 1992 Feb;15(2):189–94.
227. Wasserlauf S, Warshawsky A, Arad-Yelin R, Mazur Y, Salama R, Dekel S. The release of cytotoxic drugs from acrylic bone cement. *Bull Hosp Jt Dis*. 1993;53(1):68–74.

228. Wang HM, Galasko CS, Crank S, Oliver G, Ward CA. Methotrexate loaded acrylic cement in the management of skeletal metastases. Biomechanical, biological, and systemic effect. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 Mar;(312):173–86.
229. Katagiri H, Sato K, Takahashi M, Sugiura H, Yamamura S, Iwata H, et al. Use of adriamycin-impregnated methylmethacrylate in the treatment of tumor metastases in the long bones. *Arch Orthop Trauma Surg.* Springer-Verlag; 1997 Jul;116(6–7):329–33.
230. Kim HS, Park YB, Oh JH, Yoo KH, Lee SH. The cytotoxic effect of methotrexate loaded bone cement on osteosarcoma cell lines. *Int Orthop.* 2001 Jan;25(6):343–8.
231. Rosa MA, Maccauro G, Sgambato A, Ardito R, Falcone G, De Santis V, et al. Acrylic cement added with antineoplastics in the treatment of bone metastases. Ultrastructural and in vitro analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(5):712–6.
232. Maccauro G, Cittadini a., Casarici M, Muratori F, De Angelis D, Piconi C, et al. Methotrexate-added acrylic cement: Biological and physical properties. *J Mater Sci Mater Med.* 2007 May;18(5):839–44.
233. Healey JH, Shannon F, Boland P, Diresta GR. PMMA to Stabilize Bone and Deliver Antineoplastic and Antiresorptive Agents. 2003;(415):263–75.
234. Savadkoobi DG, Sadeghipour P, Attarian H, Sardari S, Eslamifar a, Shokrgozar M a. Cytotoxic effect of drugs eluted from polymethylmethacrylate on stromal giant-cell tumour cells: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Jul;90(7):973–9.
235. Prochazka E, Soukup T, Hroch M, Fuksa L, Brcakova E, Cermanova J, et al. Methotrexate released in vitro from bone cement inhibits human stem cell proliferation in S/G2 phase. *Int Orthop.* 2010 Feb;34(1):137–42.

236. Handal JA, Schulz JF, Pahys JM, Williams EA, Kwok SCM, Samuel SP. Evaluation of elution and mechanical properties of two injectable chemotherapeutic bone cements. *Chemotherapy*. Karger Publishers; 2011 Jan;57(3):268–74.
237. Özben H, Eralp L, Baysal GGG, Cort AAA, Fiarkalkan N, Özben T, et al. Cisplatin loaded PMMA: Mechanical properties, surface analysis and effects on Saos-2 cell culture. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2013;47(3):184–92.
238. Cai H-Y, Liu X-D, Cao H-P, Wang X-Q, et al. Treatment effect of percutaneous vertebroplasty combined with interventional chemotherapy on vertebral metastases. *Ai Zheng*. 2005 Apr;24(4):488–93.
239. Alfonso M, Silva A, Llombart R, Villas C. Vertebroplasty with chemotherapeutic agents: An experimental study in pigs. *European Cells and Materials* 2014; 28. Suppl.1: 28.
240. Pocar M, Rossi V, Addis A, Monaco A, Sichel S, Addis F, et al. Spinal cord retrograde perfusion: review of the literature and experimental observations. *J Card Surg*. Jan;22(2):124–8.
241. Olfert E. Defining an Acceptable Endpoint in Invasive Experiments. *Anim Welf Inf Cent Newsletter* . 1995;6:3–7.
242. Leary S, Underwood W, Anthony R, Cartner S. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition. American Veterinary Medical Association. 2013. 98 p.
243. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? *J Pharmacol Pharmacother*. Medknow Publications; 2013 Oct;4(4):303–6.
244. Galovich LA, Perez-Higueras A, Altonaga JR, Gonzalo Orden JM, Mariñoso Barba ML, Carrascal Morillo MT, et al. Biomechanical, histological and histomorphometric analyses of calcium phosphate cement compared

- to PMMA for vertebral augmentation in a validated animal model. *Eur Spine J*. 2011 Aug;20 Suppl 3:376–82.
245. Zhu XS, Zhang ZMGM, Mao HQ, Geng DC, Zou J, Wang GL, et al. A novel sheep vertebral bone defect model for injectable bioactive vertebral augmentation materials. *J Mater Sci Mater Med*. 2011 Jan;22(1):159–64.
246. Benneker LM, Gisev A KJ. Development of an in vivo experimental model for percutaneous vertebroplasty in sheep. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2012;3:173–7.
247. Lu J, Deng J, Zhao H, Shi M, Wang J, Zhao L. Safety and feasibility of percutaneous vertebroplasty with radioactive <sup>153</sup>Sm PMMA in an animal model. *Eur J Radiol*. 2011 May;78(2):296–301.
248. Busscher I, Ploegmakers JJW, Verkerke GJ, Veldhuizen AG. Comparative anatomical dimensions of the complete human and porcine spine. *Eur Spine J*. 2010;19(7):1104–14.
249. McLain RF, Yerby SA, Moseley TA. Comparative morphometry of L4 vertebrae: comparison of large animal models for the human lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002 Apr 15;27(8):E200-6.
250. Dath R, Ebinesan AD, Porter KM, Miles AW. Anatomical measurements of porcine lumbar vertebrae. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2007 Jun;22(5):607–13.
251. Lundin O, Ekström L, Hellström M, Holm S, Swärd L. Injuries in the adolescent porcine spine exposed to mechanical compression. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998 Dec 1;23(23):2574–9.
252. Kang R, Li H, Ringgaard S, Rickers K, Sun H, Chen M, et al. Interference in the endplate nutritional pathway causes intervertebral disc degeneration in an immature porcine model. *Int Orthop*. 2014;38(5):1011–7.
253. Llombart-Blanco R, Llombart-Ais R, Barrios C, Beguiristain JL. The

- influence of growth blocking of the neurocentral cartilages on the development of the spinal canal: an experimental study in pigs. *Orthop Proc.* 2014;96–B(SUPP 11).
254. Montemurro M, De Zan MM, Robles JC. Optimized high performance liquid chromatography–ultraviolet detection method using core-shell particles for the therapeutic monitoring of methotrexate. *J Pharm Anal.* 2016;6(2):103–11.
  255. LaCasce AS. Therapeutic use and toxicity of high-dose methotrexate. In: *UpToDate*, Podst TW(Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Accessed on January 2017).
  256. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci.* 1951 Feb;221(2):176–82.
  257. Monjanel S, Rigault JP, Cano JP, Carcassonne Y, Favre R. High-dose methotrexate: preliminary evaluation of a pharmacokinetic approach. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1979;3(3):189–96.
  258. Lampkin BC, Higgins GR, Hammond D. Absence of neurotoxicity following massive intrathecal administration of methotrexate. Case report. *Cancer.* Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company; 1967 Oct;20(10):1780–1.
  259. Hansen HH, Selawry OS, Holland JF, McCall CB. The variability of individual tolerance to methotrexate in cancer patients. *Br J Cancer.* 1971 Jun;25(2):298–305.
  260. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006 Jun 1;11(6):694–703.
  261. Shaloam D, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol.* 2014;740:364–78.

262. Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene*. 2003;22(47):7265–79.
263. Astolfi L, Ghiselli S, Guaran V, Chicca M, Simoni E, Olivetto E, et al. Correlation of adverse effects of cisplatin administration in patients affected by solid tumours: A retrospective evaluation. *Oncol Rep*. 2013;29(4):1285–92.
264. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, et al. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future. *Oncologist*. 2015 Apr;20(4):411–32.
265. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJW, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):918–24.
266. Hsieh P-H, Tai C-L, Lee P-C, Chang Y-H. Liquid Gentamicin and Vancomycin in Bone Cement. *J Arthroplasty*. 2009 Jan;24(1):125–30.
267. Hopfer SM, Ziebka L, Sunderman FW, Sporn JR, Greenberg BR. Direct analysis of platinum in plasma and urine by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Ann Clin Lab Sci*. 19(6):389–96.
268. Hayashi H, Fujimaki C, Tsuboi S, Matsuyama T, Daimon T, Itoh K. Application of fluorescence polarization immunoassay for determination of methotrexate-polyglutamates in rheumatoid arthritis patients. *Tohoku J Exp Med*. 2008;215(1):95–101.
269. Lattig F, Fekete TF, Jeszenszky D. Management of fractures of the pedicle after instrumentation with transpedicular screws: A report of three patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(1):98–102.
270. Abou-elghait AT, El-gamal DA, Abdel-sameea AR, Mohamed AA. Effect of Cisplatin on the Cerebellar Cortex and Spinal Cord of Adult Male Albino Rat and the Possible Role of Vitamin E: Light and Electron Microscopic Study.

2010;33(2):202–12.

271. Salem KMI, Fisher CG. Anterior column reconstruction with PMMA: an effective long-term alternative in spinal oncologic surgery. *Eur Spine J.* Springer Berlin Heidelberg; 2015 Aug 1;1–7.
272. Shikanov A, Shikanov S, Vaisman B, Golenser J, Domb AJ. Cisplatin Tumor Biodistribution and Efficacy after Intratumoral Injection of a Biodegradable Extended Release Implant. *Chemother Res Pract.* 2011;2011:1–9.